



N°1770/16

Année : 2015 – 2016

THÈSE

En vue de l'obtention du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par
M. GBRA KÉLI KÉVIN

**EFFICACITÉ ANALGÉSIQUE, INNOCUITÉ
ET QUALITÉ DE « ÉLIXIR » UN REMÈDE À
BASE DE PLANTES ISSU DE LA MÉDECINE
TRADITIONNELLE**

Soutenue publiquement le 02 Septembre 2016

COMPOSITION DU JURY

Président du jury : Madame AKE Michèle, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Madame KOUAKOU-SIRANSY Gisèle, Professeur Agrégé
Asseseurs : Monsieur AMIN N'cho Christophe, Professeur Agrégé
: Monsieur OUASSA Timothée, Professeur Agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

1.1.1.1 Directeurs/Doyens Honoraires :

André

Professeur

RAMBAUD

1.1.1.2

Isabelle

Professeur

FOURASTE

1.1.1.3

Moriféré

Professeur

BAMBA

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Klé Anglade

Professeur KONE Moussa †

1.1.2 ADMINISTRATION

Directeur

Professeur ATINDEHOU Eugène

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag INWOLEY Kokou
André

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag OGA Agbaya Serge

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

1.1.3 II. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

M ATINDEHOU Eugène

Chimie Analytique, Bromatologie

Mme ATOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

M DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie.

Mme KONE BAMBA Diéneba

Pharmacognosie

MM KOUADIO Kouakou Luc

Hydrologie, Santé Publique

	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie
	Thérapeutique	
	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie
	Thérapeutique	
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie
M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent Parasitologie - Mycologie
Mmes FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie
IRIE N'GUESSAN Amenan G. Pharmacologie
M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie - Mycologie
Mmes KONATE Abibatou Parasitologie - Mycologie
KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie - Virologie
M MANDA Pierre Toxicologie
Mme POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques - Statistiques
SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique
SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
VANGA ABO Henriette Parasitologie - Mycologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

5. ASSISTANTS

MM ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

Mme	AKA—ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
M	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie - Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie - Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie - Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6. ATTACHES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOË Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

III. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM ASSAMOÏ Assamoi Paul	Biophysique
-------------------------	-------------

DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAITRES DE CONFERENCES

MM	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

M	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
---	---------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

MM	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume

Maître de Conférences Agrégé

Efficacité analgésique, innocuité et qualité de « ELIXIR » un remède à base de plantes issu de la médecine traditionnelle

Page XLI

		Chef de Département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
	APETE Sandrine	Assistante
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Maître-Assistant
SANGARE Mahawa Maître-Assistant
ADJAMBRI AdiaEusebé Assistant
AYE YAYO Mireille Assistante
KABRAN Tano K. Mathieu Assistant
KOUAME Denis Rodrigue Assistant
N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. Assistante
YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur ATINDEHOU Eugène Professeur Titulaire
Chef de Département
Professeurs MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire
AKE Michèle Professeur Titulaire
YOLOU Séri Fernand Professeur Titulaire
AMIN N'Cho Christophe Maître de Conférences Agrégé
GBASSI K. Gildas Maître de Conférences Agrégé
Docteurs BONY Nicaise François Maître-Assistant
BROU Amani Germain Assistant
KPAIBE Sawa André Philippe Assistant
TRE Eric Serge Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé
Chef de Département

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO-KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	DJOHAN Vincent	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,

1.1.4 COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître-Assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTO GAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Attachée de recherche
	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Assistant
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département par intérim
Professeur	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante
	AMICHIA Attoumou Magloire	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître-Assistant

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	SANGARE-TIGORI B.	Maître-Assistant
	DIAKITE Aïssata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Madame le Professeur AKE MICHELE

- *Docteur en pharmacie ;*
- *DESS en Nutrition, Diététique et Contrôle des Aliments Université Paris XI ;*
- *DEA option Sciences des aliments de l'université de Montpellier I, option sciences des aliments ;*
- *Doctorat de l'Université de Montpellier I, option Sciences des Aliments ;*
- *Professeur Titulaire en chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Pharmacien chef de la pharmacie et du laboratoire de nutrition de l'INSP d'Abidjan ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie ;*
- *Membre de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC) ;*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France.*

Cher Maître,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, malgré vos nombreuses responsabilités.

La rigueur que vous mettez dans l'exercice de vos fonctions n'empêche nullement l'expression nullement l'expression de votre bienveillance à l'égard des étudiants que nous sommes.

Nous vous remercions infiniment.

Veillez recevoir cher Maître, l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur KOUAKOU-SIRANSY N'DOUA GISELE

- Professeur agrégé en pharmacologie ;
- Titulaire d'une thèse de doctorat unique en pharmacologie de l'université Félix Houphouët-Boigny ;
- Titulaire d'un DEA en physiologie animale ;
- Membre de la Société Française de la Pharmacologie et de la thérapeutique ;
- Pharmacien hospitalier au CHU de Cocody ;
- Ancien interne des hôpitaux ;
- **Membre de la Société Française d'Ethnopharmacologie ;**
- Membre de la Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina Faso ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie.

Cher Maître,

Vous nous avez impressionnés par vos connaissances étendues et précises, votre rigueur au travail et votre convivialité. Nous vous remercions pour avoir accepté de diriger cette thèse. Sachez que le remerciement que nous vous adressons est infini.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre total respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AMIN N'CHO CHRISTOPHE

- *Professeur agrégé en chimie analytique, bromatologie à l'université Félix Houphouët Boigny*
- *Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène publique de l'institut national d'hygiène publique*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody*
- *Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'université de Montpellier 1*
- *Titulaire du DESS contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques, du DEA en conception, réalisation, valorisation du médicament issu de la pharmacopée africaine option chimie analytique et bromatologie, du CES de biochimie clinique, du CES d'hématologie-biologie, du CES d'immunologie générale et médicale, maître professionnalisé option santé publique de l'université Félix Houphouët Boigny*
- *Membre de la SOACHIM*

Cher Maître,

Votre qualité pédagogique et humaine force notre admiration. Ce travail vous est soumis pour en avoir la marque de votre esprit critique.

Nous tenons à vous exprimer notre gratitude et nos remerciements les plus vifs pour votre sollicitude et votre disponibilité.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUASSA Timothée

- Maître de conférences agrégé de Bactériologie-Virologie,
- Responsable des unités de Bactériologie et de mycobactériologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDRes),
- Membre de l'American Society for Microbiologie (ASM),
- Membre de l'European Respiratory Society (ERS),
- Membre de l'Observatoire pour la Surveillance de la Resistance des Micro-organismes en Cote d'Ivoire (ORMICI),
- Membre du Cote d'Ivoire's Fulbright Alumni Association (CIFA),
- Ancien interne des hôpitaux d'Abidjan

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites d'accepter de siéger dans ce jury.

Nous vous remercions très sincèrement.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANAPATH : Anatomie pathologique

DPI : Droit de Propriété Intellectuelle

EPT : Eau peptonée tamponnée

EVA: Echelle Visuelle Analogique

g: gramme

kg: kilogramme

MBP : Médicament à base de plantes

mg : milligramme

ml : millilitre

OCDE : Organisation pour la Coopération et le Développement Economique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PC: Poids corporel

PCA: Plate count agar

RV: Rappaport Vassiliadis

SGH: Système de classification globalement harmonisé

SPB : Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

SS : Salmonelles-Shigelles

UFR: Unité de Formation et de Recherche

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	5
1 LA MEDECINE TRADITIONNELLE.....	6
1.1 DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE.....	6
1.1.1 Définitions.....	6
1.1.2 Historique.....	7
1.1.3 Intégration de la médecine traditionnelle dans les soins de santé.....	8
1.2 CADRE LEGISLATIF D'EXERCICE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE.....	12
1.3 CADRE REGLEMENTAIRE DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES.....	12
1.4 IMPORTANCE ECONOMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE.....	15
1.4.1 Importance économique.....	15
1.4.2 Pharmacopée traditionnelle, source de médicaments conventionnels...	15
2 LA DOULEUR.....	17
2.1 DEFINITIONS.....	17
2.1.1 La douleur.....	17
2.2 LES DIFFERENTS TYPES DE DOULEURS.....	17
2.2.1 Les douleurs nociceptives.....	18
2.2.2 Les douleurs inflammatoires.....	18
2.2.3 Les douleurs neurogènes.....	18
2.2.4 Les douleurs fonctionnelles.....	18
2.2.5 Les douleurs psychogènes.....	19
2.3 PHARMACOLOGIE DES MEDICAMENTS ANALGESIQUES.....	19
2.3.1 Classification pharmacologique.....	19
2.3.2 Classification OMS.....	22
3 METHODES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE, DE LA QUALITE ET DE LA TOLERANCE.....	25
3.1 METHODES D'EVALUATION DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE.....	25
3.2 METHODES D'EVALUATION DE LA QUALITE.....	25
3.3 METHODES D'EVALUATION DE LA TOLERANCE.....	26
DEUXIEME PARTIE :.....	28
ETUDE EXPERIMENTALE.....	28
1 TYPE ET CADRE DE L'ETUDE.....	29

2	ENQUETE ETHNOPHARMACOLOGIQUE.....	29
2.1	ASPECT SOCIOPROFESSIONNEL	30
2.2	ASPECT ETHNOBOTANIQUE	30
2.3	ASPECT PHARMACOLOGIQUE.....	30
3	MATERIELS UTILISES	31
3.1	LE REMEDE A EVALUER.....	31
3.2	MATERIELS UTILISES POUR LES TESTS D'ACTIVITES.....	33
3.3	PRODUITS CHIMIQUES UTILISES.....	36
4	METHODES	37
4.1	PREPARATION DE L'EXTRAIT A TESTER.....	37
4.2	EVALUATION DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE	37
4.2.1	Tests de contorsion.....	37
4.2.2	Test d'irritation de la patte du rat au formaldéhyde.....	40
4.3	EVALUATION DE LA QUALITE	43
4.3.1	Contrôle microbiologique.....	43
4.3.2	Recherche des pesticides.....	47
4.3.3	Recherche des Aflatoxines	48
4.3.4	Recherche de l'ochratoxine A.....	50
4.3.5	Recherche des métaux lourds	51
4.4	EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE	54
4.4.1	Principe.....	54
4.4.2	Mode opératoire	55
5	ANALYSES STATISTIQUES	55
	RESULTATS.....	56
1	ENQUETE ETHNOPHARMACOLOGIQUE.....	57
1.1	ASPECT SOCIOPROFESSIONNEL	57
1.2	ASPECT BOTANIQUE	57
1.3	ASPECT PHARMACOLOGIQUE.....	61
2	ACTIVITE ANALGESIQUE	62
2.1	EFFET DE LA PREPARATION SUR LES CONTORSIONS DE 100 A 400 mg/kg pc	62
2.2	EFFET DE LA PREPARATION ELIXIR SUR LES CONTORSIONS DE 5.10 ¹⁰ A 5 mg/kg pc.....	64
2.3	EFFET DE LA PREPARATION ELIXIR SUR LE LECHAGE DE LA PATTE DU RAT.....	67
3	LA QUALITE DE LA PREPARATION ELIXIR	69

3.1	RESULTATS DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE	69
3.3	RESULTATS DE LA RECHERCHE DES AFLATOXINES ET OCHRATOXINE A	71
3.4	RESULTATS DE LA RECHERCHE DE METAUX LOURDS	72
4	<i>TOXICITE AIGUE DE LA PREPARATION</i>	73
	<i>DISCUSSION</i>	76
1	<i>ENQUETE ETHNOPHARMACOLOGIQUE</i>	77
2	<i>ACTIVITE ANALGESIQUE</i>	77
2.1	EFFET DE LA PREPARATION SUR LES CONTORSIONS DES DOSES DE 100 A 400 mg/kg pc.....	77
2.2	EFFET DE LA PREPARATION SUR LES CONTORSIONS DES DOSES DE 5.10 ⁻¹⁰ A 5 mg/kg pc	78
2.3	TEST AU FORMALDÉHYDE	80
3	<i>TEST D'ÉVALUATION DE LA QUALITE</i>	82
3.1	CONTROLE MICROBIOLOGIQUE	82
3.2	RECHERCHE DES PESTICIDES	83
3.3	RECHERCHE DES METAUX LOURDS	84
3.4	RECHERCHE DES MYCOTOXINES	85
4	<i>EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE</i>	86
	<i>CONCLUSION</i>	88
	<i>PERSPECTIVES</i>	91
	<i>RECOMMANDATIONS</i>	92
	<i>ANNEXES</i>	110
	<i>RESUME</i>	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Quelques médicaments modernes issus de la médecine traditionnelle-----	16
Tableau II: Classification pharmacologique des analgésiques -----	21
Tableau III: Classification des antalgiques selon l'OMS -----	24
Tableau IV: récapitulatif des milieux à utiliser pour le contrôle microbiologique -----	46
Tableau V : Tableau de préparation des échantillons-----	53
Tableau VI: Résumé des caractéristiques du produit. -----	61
Tableau VII : Pourcentage d'inhibition de la douleur aux doses élevées -	63
Tableau VIII: Pourcentage d'inhibition de la douleur aux doses allant de 5 à $5 \cdot 10^{-10}$ mg/kg pc -----	66
Tableau IX : Pourcentages d'inhibition du léchage -----	68
Tableau X : Résultats du contrôle microbiologique du 1 ^{er} et 2 ^e lot de ELIXIR-----	69
Tableau XI: Substances retrouvées dans la préparation ELIXIR -----	70
Tableau XII : Teneur en mycotoxines-----	71
Tableau XIII : Résultats de la recherche des métaux lourds -----	72
Tableau XIV : Classification et étiquetage selon le niveau de toxicité aigue -----	74
Tableau XV: Variation pondérale des rats à la dose de 5000 mg/kg de ELIXIR -----	75

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Circuit de délivrance de visa pour les médicaments issus de la médecine traditionnelle	14
Figure 2 : Flacons de Elixir	31
Figure 3 : Etiquette de ELIXIR	31
Figure 4 : Photo du tradipraticien.....	32
Figure 5 : Souris en cage avec eau de boisson.....	35
Figure 6 : Rats en cage avec eau de boisson et granulés.....	35
Figure 7 : Balance pour les rats	36
Figure 8 : Balance pour les souris	36
Figure 11 : Contorsion abdominale (crampe) d'une souris et une autre sans contorsion	39
Figure 9 : Injection intrapéritonéale	39
Figure 10 : Gavage d'une souris	39
Figure 12 : Cage transparente en plexiglas munie de trois miroirs (arrière, gauche et droit).....	42
Figure 13 : Injection intra- plantaire d'un rat	42
Figure 14 : Rat léchant sa patte.....	43
Figure 15 : Quelques broyats de plantes de « ELIXIR »	59
Figure 16 : Macération des poudres de « ELIXIR »	59
Figure 17 : Décoction d'une poudre contenue dans « ELIXIR »	59
Figure 18 : Photo d'ensemble en cours de préparation	60
Figure 19 : Effet de ELIXIR sur les contorsions abdominales	62
Figure 20 : Effet de « ELIXIR » sur les contorsions abdominales.....	64
Figure 21 : Temps moyen de léchage en seconde chez les rats	67
Figure 22 : Evolution du poids moyen des rats à la dose de 5000mg/kg de J0 à J14	74

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Loi N° 2015/536 du 20 Juillet 2015	114
Annexe 2 : Questionnaire d'enquête	120
Annexe 3 : Composition de l'alimentation des rats et souris	121
Annexe 4 : Familles de pesticides recherchés	122
Annexe 5 : Schéma d'essai de toxicité selon l'OCDE.	123
Annexe 6 : Résultats du contrôle microbiologique 1	124
Annexe 7 : Résultats du contrôle microbiologique 2	125
Annexe 8 : Analyse de la composition chimique	126
Annexe 9 : Résultats de la recherche métaux lourds.	127

INTRODUCTION

L'art de guérir par les plantes est connu et pratiqué depuis bien longtemps en Afrique et dans le reste du monde. Sa survie est due à la transmission orale de générations en générations à certains individus appelés tradithérapeutes [1]. De nos jours, cette pratique continue, si bien que l'OMS estime qu'en Afrique et en Asie plus de 80% de la population a recours à la médecine traditionnelle pour ses soins de santé primaire [2]. En effet, sur les 300.000 espèces végétales recensées sur la planète plus de 200.000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique et ont des vertus médicinales [3]. Le manque de médicaments essentiels, le coût élevé des médicaments conventionnels, l'insuffisance de soins de santé et habitudes socioculturelles des populations concourent à l'augmentation de l'utilisation des plantes médicinales.

La déclaration d'Alma-Ata de 1978 a classé les praticiens traditionnels parmi les personnels de santé auxquels recourt la stratégie des soins de santé primaires (SSP). Depuis lors, les organes directeurs de l'OMS et les pays ont adopté plusieurs résolutions sur la médecine traditionnelle. [4 - 6]. Par ce moyen, l'OMS a incité les pays membres à concevoir et à mettre en œuvre des politiques et réglementations nationales sur la médecine traditionnelle pour favoriser l'utilisation adéquate ou rationnelle de la médecine traditionnelle par les consommateurs et les prestataires, et son intégration dans les systèmes nationaux de soins de santé.

En Côte d'Ivoire, il existe un décret instituant les établissements où se préparent des activités de soins basées sur l'utilisation de plantes en centre de médecine traditionnelle depuis 1996, mais l'application n'est intervenue qu'en 2015 [Annexes 1]. Ce qui a conduit de nombreux praticiens traditionnels à exercer leur activité et à délivrer des remèdes à base de plantes sans autorisation des autorités sanitaires.

Notons que les principaux problèmes que soulève l'utilisation de la médecine traditionnelle sont notamment **l'absence de preuves solides de l'innocuité, de l'efficacité** et de la qualité des médicaments traditionnels.

A cause de l'absence de contrôle de la qualité et du manque d'informations des consommateurs, des cas d'utilisations erronées de préparations à base de plantes ont été signalées. Ainsi en Belgique, au moins de **70 personnes ont été atteintes d'insuffisance rénale en 1996** après avoir ingurgité une préparation à base de plantes contenant *Aristolochia fangchi* (une plante toxique) au lieu de *Stephania tetrandra* ou *Magnolia officinalis* en vue de perdre du poids **[7]**. Un autre cas **d'intoxication est celui observé dans la région autonome chinoise du Xinjiang Uygur** où deux personnes sont mortes et neuf autres hospitalisées après avoir ingurgités un médicament traditionnel antidiabétique **[8]**.

La douleur est le motif de consultation le plus fréquent, elle représente 40% au moins des motifs de consultation médicale **[9]** qu'elle soit au premier plan ou non. Si on la recherche, elle est retrouvée chez plus de quatre malades sur cinq **[10]**.

Dans le souci de répondre ou participer à la réussite ou à la promotion de la politique **d'intégration de la médecine traditionnelle** dans le système national de santé, nous nous sommes assigné comme objectif général **d'évaluer l'efficacité** analgésique, **l'innocuité et la qualité** de « ELIXIR », un remède utilisé depuis plus de quinze ans et produit par un tradithérapeute.

Les objectifs spécifiques de ce travail ont été de :

- Réaliser une enquête ethnopharmacologique,
- Rechercher l'efficacité analgésique,
- Déterminer l'innocuité et
- Evaluer la qualité du remède.

Cette investigation a donc pour but de donner ou rendre compte des informations sûres et fiables sur l'efficacité, l'innocuité et la qualité du remède, de promouvoir l'utilisation de remèdes non toxiques et efficaces, ainsi qu'aider les praticiens traditionnels à améliorer la qualité de leurs remèdes.

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES

2 LA MEDECINE TRADITIONNELLE

2.1 DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE

2.1.1 Définitions

2.1.1.1 Médecine Traditionnelle

La médecine traditionnelle est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent, rationnellement ou non, sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales **[11]**.

2.1.1.2 Pharmacopée traditionnelle

La pharmacopée traditionnelle est un ouvrage encyclopédique qui recense toutes les plantes médicinales, substances minérales et animales utilisées en médecine traditionnelle.

2.1.1.3 Drogues végétales

Selon la pharmacopée européenne 6.0, les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Elles incluent certains exsudats n'ayant pas subi de traitements particuliers.

2.1.1.4 Préparation à base de plante

Les préparations à base de plantes comprennent les matières végétales en fragments ou en poudre, les extraits, teintures et huiles grasses dont la production fait intervenir des opérations de fractionnement, de

purification, de concentration ou d'autres procédés physiques ou biologiques **[11]**.

2.1.1.5 Produit fini

Le produit fini consiste en des préparations obtenues à l'aide d'une ou plusieurs plantes. Quand plus d'une plante intervient dans la composition, on peut parler d'un mélange **[11]**.

2.1.2 Historique

Depuis tous les temps, l'Homme pour se soigner a utilisé les plantes. Cela a permis de définir la médecine traditionnelle, mais également le développement de la médecine moderne car Hippocrate et Galien ont tous deux utilisé les plantes pour guérir leurs patients **[12]**.

En Afrique, après avoir été longtemps réprimées (par la colonisation), la médecine et la pharmacopée traditionnelles reviennent dans la conscience **des autorités sanitaires des différents pays à la faveur de l'avènement du système de soins de santé primaires tel que défini à Alma-Ata.**

La déclaration d'Alma-Ata (1978) a affirmé que les soins de santé primaires sont le moyen qui permettrait d'atteindre « l'objectif de la santé pour tous d'ici l'an 2000 » dans le cadre d'un développement empreint d'un véritable esprit de justice sociale. Pour atteindre les objectifs de la **santé pour tous, il a été demandé de faire recours, à l'échelon local, aux personnels de santé (médecins, infirmières, sages-femmes, auxiliaires et agents communautaires, selon le cas, ainsi que, s'il y a lieu, aux praticiens traditionnels) tous préparés socialement et techniquement à travailler en équipe et à répondre aux besoins de santé exprimés par la collectivité [6].**

De nos jours, certains pays d'Afrique ont entrepris des réformes afin d'avoir une meilleure couverture sanitaire en organisant le secteur de la médecine traditionnelle. Ainsi, l'OMS, par son comité d'experts chargés de la médecine traditionnelle, encadre les différents pays membres pour le développement de ce secteur.

2.1.3 Intégration de la médecine traditionnelle dans les soins de santé

2.1.3.1 En Asie

La médecine traditionnelle a une place très importante en Chine et dans les autres pays, où, selon l'OMS, jusqu'à 80% de certaines populations y ont recours. Elle est, cependant, moins bien acceptée ailleurs, en partie à cause du manque de données probantes et en raison de doutes sur la qualité dont fait état les rapports établis régulièrement par la *Medecine Healthcare Products Regulatory Agency*. Cela a conduit l'Union Européenne à interdire la vente de médicament traditionnel chinois à base de plante qu'elle n'a pas homologué [13].

Par contre en Chine, cette médecine est incorporée au système de santé à tel point que le gouvernement, en 2011, a investi 1 milliard de dollars US (soit 6 milliards de yuan) dans les travaux de recherches et les projets concernant la médecine traditionnelle. Sur cette somme plus de 4 milliards ont servi à soutenir les services dans les 1814 hôpitaux de médecine traditionnelle et un milliard a servi à construire 70 autres hôpitaux [13].

En Chine, les hôpitaux traditionnels représentent 15% du parc hospitalier et sont également proposés dans les hôpitaux de médecine occidentale [13].

2.1.3.2 En Afrique

En 2000, le comité régional de l'OMS pour l'Afrique a adopté la Résolution AF/RC50/R3 intitulée « Promouvoir le rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé : Stratégie pour la Région africaine ». Cette Résolution **s'articulait** autour des principes que sont le plaidoyer, la reconnaissance de la médecine traditionnelle par les gouvernements et l'institutionnalisation de la médecine traditionnelle.

Ainsi le nombre de pays qui se sont dotés de politiques nationales sur la médecine traditionnelle est passé de huit en 1999/2000 à trente neuf en 2010. Au cours de la même période, le nombre de pays disposant de plans stratégiques nationaux sur la médecine traditionnelle est passé de zéro à dix-huit. Les pays ayant mis en place un cadre réglementaire pour la médecine traditionnelle sont passés de 1 en 1999/2000 à vingt huit en 2010. Divers instruments comme le code de déontologie et le cadre juridique de la pratique de la médecine traditionnelle ont ainsi été développés **[14]**.

En 2010, 22 pays **[14]** faisaient de la recherche sur des médicaments traditionnels pour le paludisme, le VIH/sida, la drépanocytose, le diabète et l'hypertension, en utilisant les lignes directrices de l'OMS. Par la suite, quatre pays ont inclus des médicaments traditionnels dans leurs listes nationales de médicaments essentiels. Le nombre de pays ayant inclus des produits de la médecine traditionnelle dans leurs listes nationales de **médicaments essentiels est passé d'un seul (le Mali) en 1999/2000 à cinq. À titre d'exemple de remèdes traditionnels figurant sur les listes nationales de médicaments essentiels, on peut citer le "Saye"[15] et le "N'dribala"[16], qui sont utilisés comme antipaludiques au Burkina Faso;**

et le "Madeglucyl10"[17], qui est utilisé pour le traitement des cas de diabète non compliqué à Madagascar.

Douze pays ont accordé des autorisations de mise sur le marché à des médicaments traditionnels (trois pour le Cameroun et le Congo et plus de 1000 pour le Ghana et le Nigeria), alors que seul le Mali avait accordé de **telles autorisations au moment de l'enquête** initiale. En 1999/2000, 16 pays produisaient des médicaments traditionnels localement, à une petite échelle [14].

Des lignes directrices pour la protection des droits de propriété intellectuelle (DPI) et des connaissances autochtones dans le domaine de la médecine traditionnelle ont également été élaborées.

Certains pays ont établi des pharmacopées traditionnelles nationales, tandis que **d'autres** ont réalisé des inventaires nationaux de plantes médicinales **parmi lesquels figure la Côte d'Ivoire**.

En 2013, l'Organisation Ouest Africaine de la Santé, en association avec plusieurs pays africains, a élaboré une monographie des plantes médicinales d'Afrique occidentale et centrale.

2.1.3.3 En Côte d'Ivoire

C'est en 1995 qu'intervient une mutation idéologique et politique. Le **Président d'alors, dans son discours-programme**, exprime la volonté de « voir se développer une véritable coopération entre la médecine moderne et la médecine traditionnelle, élément majeur du patrimoine culturel national ».

L'année 1996 inaugure alors la mise en place du cadre institutionnel de cette coopération modernisatrice : création d'une Sous-direction de la médecine traditionnelle au sein de la Direction des Etablissements et

Professions Sanitaires du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique pour organiser et superviser les activités. Le décret n°96-877 du 25 octobre 1996 portant classification, définition et organisation des établissements sanitaires privés a pris en compte les établissements de soins en médecine traditionnelle. De par ce décret le Plan National de Développement sanitaire (PNDS) 1996-2005 a prévu un financement de la collaboration entre la médecine moderne et la médecine traditionnelle.

En 2001, **l'Etat de Côte d'Ivoire a créé par arrêté n°409/MSP du 28 Décembre 2001**, le Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle (PNPMT) pour réglementer non seulement la médecine traditionnelle, **mais aussi la production, la commercialisation et l'usage des médicaments** issus de la pharmacopée traditionnelle.

Ce cadre institutionnel a permis **d'identifier et d'organiser les** tradipraticiens en corporation. Il existe actuellement une fédération des tradipraticiens regroupant tous les acteurs.

Un début d'intégration a été initié par le PNPMT, ce qui a conduit en 2013 **à la création d'une unité de médecine traditionnelle au sein du CHU de** Treichville. Cette intégration est donc naissante.

A ce jour un seul médicament issus de la médecine traditionnelle ivoirienne a eu son autorisation de commercialisation et se rencontre en officine de pharmacie.

En 2016, l'Etat de Côte d'Ivoire s'est doté d'un code d'éthique et de déontologie des praticiens de Médecine et de Pharmacopée traditionnelles.

2.2 CADRE LEGISLATIF D'EXERCICE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE

Des avancées notables ont été constatées depuis la création du PNPMT. Cependant le secteur de la médecine traditionnelle reste encore insuffisamment organisé, gangrené par des usurpateurs et faux praticiens. Ils constituent un danger pour la santé publique, du fait de la fabrication de leurs préparations dans des conditions d'**hygiène précaire**.

L'Etat ivoirien en vue d'améliorer l'image, la crédibilité et garantir la qualité des produits de la médecine traditionnelle a soumis un projet de loi relatif à l'exercice et à l'organisation de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles en 2015 et qui a été voté par l'Assemblée Nationale le 17 juillet 2015 **[Annexe1]**. Il a par la suite pris un décret portant code d'éthique et de déontologie des praticiens de Médecine et de Pharmacopée traditionnelles.

2.3 CADRE REGLEMENTAIRE DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

La situation juridique des préparations à base de plantes **varie d'un pays à l'autre**.

Les facteurs employés dans les systèmes de réglementation comprennent la description dans une monographie de pharmacopée, l'état de prescription, la revendication d'un effet thérapeutique, les ingrédients ou les substances prévus ou réglementés et les périodes d'utilisation **[18]**.

Là où les médicaments à base de plantes (MBP) et les produits apparentés ne sont ni enregistrés ni contrôlés par les organes de réglementation, il faut un régime spécial d'octroi **d'autorisation de**

commercialisation qui permet aux autorités sanitaires de contrôler les constituants, d'exiger la preuve de la qualité avant la commercialisation, de garantir l'utilisation correcte et sûre et d'obliger les détenteurs de **l'autorisation** à signaler les réactions indésirables soupçonnées dans le cadre d'un système de surveillance après la mise sur le marché **[19]**.

En Côte d'Ivoire, la réglementation proposée prend en compte la classification de l'OMS qui distingue quatre catégories (1, 2, 3 et 4) de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine **[20]**. Concernant les médicaments de la catégorie 1, l'autorisation officielle d'exercer la médecine traditionnelle emporte celle de fabriquer et de distribuer de tels médicaments **[21]**. Pour les autres catégories, une procédure de mise sur le marché devra **permettre d'en établir l'innocuité et l'intérêt thérapeutique**. Les différentes stratégies d'enregistrement pour chaque catégorie sont présentées dans la **figure** suivante.

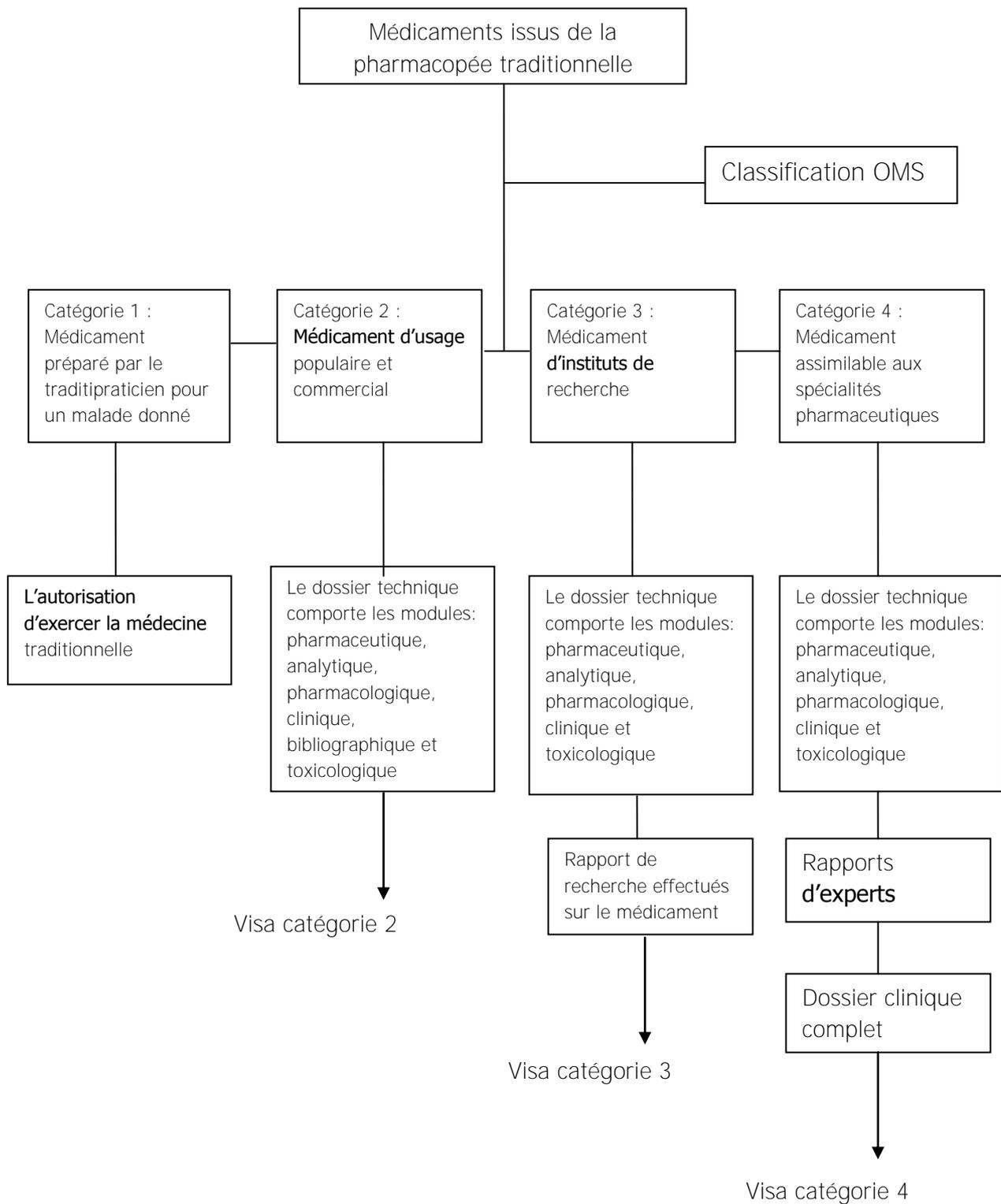


Figure 1: Circuit de délivrance de visa pour les médicaments issus de la médecine traditionnelle. [21]

2.4 IMPORTANCE ECONOMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE

2.4.1 Importance économique

Dans les pays développés, la médecine traditionnelle est de plus en plus populaire. Selon les estimations, jusqu'à 80 pour cent de la population s'est déjà essayé à des thérapies comme l'acupuncture ou l'homéopathie. **Selon l'OMS, le marché mondial des plantes médicinales, en expansion rapide, représente plus de 60 milliards de dollars US par an [22] et aurait dépassé les 83 milliards de dollars US en 2012.** Le chiffre **d'affaires total de la vente des médicaments ayurvédiques était** estimé à 6 millions de dollars US en 1980, 800 millions vingt ans plus tard et un milliard de dollars US en 2004 [23]. Selon *BBC research*, le marché mondial des médicaments à base de plantes aurait atteint près de 33 milliards de dollars US en 2013, enregistrant un taux de croissance annuel de 11 %.

2.4.2 Pharmacopée traditionnelle, source de médicaments conventionnels

La médecine moderne manque de nouveaux traitements. En effet, cela **pourrait s'expliquer par le fait qu'il faut plusieurs années pour qu'un nouveau médicament franchisse toutes les étapes pour sa commercialisation et qu'il y a une progression de plus en plus avérée de la résistance aux médicaments.** Il va sans dire que les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques doivent trouver de toute urgence de nouvelles sources de traitements, notamment la médecine traditionnelle. Quelques grands succès ont ravivé l'intérêt pour la médecine

traditionnelle, qui se révèle être une source de traitements efficaces et lucratifs **(voir tableau I)**.

Tableau I: Quelques médicaments modernes issus de la médecine traditionnelle [24]

Médicament	Propriétés	Extrait de	Utilisé à l'origine dans
Artémisinine	Antipaludique	Produit à partir d'une plante chinoise, le Qinghao, ou absinthe chinoise sucrée	La médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des fièvres et des coups de froid
Etoposide	Anticancéreux	Synthétisée à partir de la podophyllotoxine produite par la pomme de mai ou podophylle pelté	Plusieurs traitements dans les médecines chinoise, japonaise et asiatique
Hirudine	Anticoagulant	Glandes salivaires des sangsues, produites actuellement par le génie génétique	Remèdes traditionnels utilisés partout dans le monde, de la médecine Shui Zhi en Chine au 18ème Siècle à la médecine européenne au 19ème.
Opiacés	Analgésique	Graines d'opium non mûres	Utilisés par les médecines traditionnelles arabe, chinoise, européenne, indienne et nord-africaine pour soulager la douleur et traiter plusieurs maladies, notamment la diarrhée, les toux et l'asthme.
Quinine	Antipaludique	Ecorce du quinquina	Médicaments traditionnels pour le traitement des fièvres et frissons en Amérique latine

3 LA DOULEUR

3.1 DEFINITIONS

3.1.1 La douleur

La douleur est définie par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage » [25].

Il faut distinguer la douleur aiguë, symptôme d'une lésion, de la douleur chronique, qui est une maladie à part entière.

On parle de douleur chronique après un délai d'évolution de 3 à 6 mois [26].

3.2 LES DIFFERENTS TYPES DE DOULEURS

Pour optimiser le traitement de la douleur, il est indispensable de distinguer les différents types de douleur et de comprendre leurs origines. En effet, le traitement est radicalement différent selon le type de douleur en jeu.

On peut opposer la douleur aiguë, signal d'alarme d'un dommage tissulaire, à la douleur chronique, maladie à part entière avec un important retentissement psychosocial. Toutefois, les progrès de la neurophysiologie permettent de définir aujourd'hui quatre grandes catégories fonctionnelles de douleurs : les douleurs par excès de nociception, les douleurs inflammatoires, les douleurs neurogènes et les douleurs fonctionnelles. Il y a la possibilité de douleurs psychogènes, mais ce type est une situation plus rare et il est difficile de séparer

complètement la composante psychologique d'autres facteurs pouvant influencer la perception de la douleur [27].

3.2.1 Les douleurs nociceptives

Les douleurs nociceptives (ou douleurs par excès de nociception) sont de loin les plus fréquentes. Elles sont généralement transitoires et font suite une stimulation nociceptive qui peut être thermique, mécanique ou chimique. Elles jouent un rôle important dans les reflexes nociceptifs ou reflexes de retrait et sont donc nécessaires pour la survie. Elles se distinguent selon leur origine en douleurs nociceptives somatiques et douleurs nociceptives viscérales.

3.2.2 Les douleurs inflammatoires

Les douleurs inflammatoires s'expliquent par une hyperalgésie associée au processus de réparation tissulaire à la suite d'une lésion, soit l'inflammation. Elles jouent un rôle protecteur de la région lésée et participent à la guérison de la blessure.

3.2.3 Les douleurs neurogènes

Les douleurs neurogènes sont dues à des lésions du système nerveux, que ce soit au niveau périphérique (section de nerf, compression, neuropathie diabétique ou alcoolique, douleurs régionales complexes...) ou central (traumatisme médullaire, syndrome thalamique...).

3.2.4 Les douleurs fonctionnelles

Les douleurs neurogènes fonctionnelles s'expliquent par une dysfonction du système nerveux central qui active des systèmes excitateurs qui vont

potentialiser la douleur ou encore bloquer les systèmes endogènes de contrôle de la douleur.

3.2.5 Les douleurs psychogènes

Les douleurs psychogènes regroupent toutes les douleurs que l'on ne sait pas classer dans une des catégories précédentes. Ce sont des douleurs sans lésions apparentes, malgré un bilan médical approfondi. Leur dimension essentielle semble résider dans le psychisme, avec l'intervention de phénomènes psychologiques amplifiant la sensation douloureuse.

3.3 PHARMACOLOGIE DES MEDICAMENTS ANALGESIQUES

3.3.1 Classification pharmacologique

3.3.1.1 *Antalgiques ou analgésique*

Les antalgiques sont des médicaments à action symptomatique agissant soit au niveau périphérique, siège de la liaison, soit au niveau central, sur les mécanismes de contrôle de la douleur.

3.3.1.2 *Analgésiques non morphiniques*

Les analgésiques non morphiniques sont des médicaments qui, administrés par voie générale diminuent les sensations douloureuses sans entraîner de perte de conscience **[28]**.

Leur activité analgésique, doublée ou non d'une activité anti-inflammatoire et/ou antipyrétique, est généralement moins importante que celle des morphiniques.

L'activité antipyrétique est l'activité physiologique ou pharmacologique qui combat la fièvre, c'est-à-dire une élévation anormale chez le sujet au repos, de la température centrale de l'organisme, au dessus des valeurs physiologiques (36°7 à 37°C le matin et 37° à 37°3 le soir) secondaire au dérèglement des centres thermorégulateurs hypothalamiques.

L'activité anti-inflammatoire se définit comme l'activité pharmacologique qui s'oppose au développement de l'inflammation c'est-à-dire l'ensemble des phénomènes vasculaires, cellulaires et humoraux survenant à la suite d'une agression quelconque sur un tissu vivant.

3.3.1.3 *Analgésiques morphiniques*

Les analgésiques morphiniques ou analgésiques narcotiques sont des médicaments qui, administrés par voie générale abolissent sélectivement et selon un mécanisme central les sensations douloureuses, sans entrainer de perte de conscience.

Leur administration répétée entraine une tolérance acquise chronique et une dépendance psychique et physique.

Tableau II: Classification pharmacologique des analgésiques [29]

TYPE	SPECIFICITE		QUELQUES EXEMPLES
Analgésiques non morphiniques	Purs		Néfopam
	Antipyrétiques		Floctafénine
	Antipyrétiques et Anti- inflammatoires		Paracétamol
	Anti-inflammatoires		Diclofénac
Analgésiques morphiniques	Faibles agonistes		Ibuprofène
	Forts		Salicylés
	Agonistes		autres
	Agoniste mixtes		AINS(Kétoprofène, Piroxicam, Celecoxib...)
	Antagonistes		Codéine
	Agoniste mixtes		Tramadol
		Morphine	
		Péthidine	
		Naloxone	
		Nalbuphine	
		Buprénorphine	
		Pentazocine	

3.3.2 Classification OMS

En fonction de leur site d'action, on distingue deux grandes classes : les antalgiques à action périphérique (niveau I) et les antalgiques à action centrale (niveau II et III). Pour ces derniers, il faut différencier les opioïdes faibles (niveau II) et les opioïdes forts (niveau III) **[29]**.

C'est l'intensité de la douleur qui va guider la conduite thérapeutique et le choix du médicament. Les antalgiques de niveau I sont proposés pour les douleurs d'intensité faible, les antalgiques de niveau II sont prescrits pour les douleurs d'intensité modérée et les antalgiques de niveau III sont réservés aux douleurs d'intensité forte ou sévère **[30-31]**.

3.3.2.1 *Antalgiques de niveau I*

Ces antalgiques sont indiqués dans les douleurs légères ou modérées : entre 0 et 4 sur une échelle visuelle analogique (EVA).

Ils agissent principalement sur les récepteurs périphériques, bien que certains d'entre eux passent la barrière hémato-encéphalique et ont une action centrale. Ils interfèrent avec la synthèse des prostaglandines et la production des substances algogènes. Ils n'ont aucune action neurovégétative, ni psychodysléptique.

3.3.2.2 *Antalgiques de niveau II*

Ces antalgiques sont indiqués dans les douleurs modérées à fortes : entre 4 et 6 sur une EVA.

Ce sont les opioïdes « faibles ». Ils passent la barrière hémato-méningée et ont le même mécanisme d'action que la morphine. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association.

3.3.2.3 Antalgiques de niveau III

Ces antalgiques sont indiqués dans les douleurs fortes à sévères : entre 6 et 10 sur une EVA.

Ils sont dits centraux, car leur action s'exerce au niveau du système nerveux central, par couplage sur les récepteurs opiacés. On distingue plusieurs groupes de molécules opiacées.

Tableau III: Classification des antalgiques selon l'OMS [29 ; 32].

NIVEAU	QUELQUES EXEMPLES
NIVEAU I	Aspirine
Antalgiques non opioïdes	Anti-inflammatoires non stéroïdiens Diflunisal (Dolobis*) Floctafénine (Idarac*) Nefopam (Acupan*) Paracétamol
NIVEAU II	Métamizole, Codéine ± paracétamol,
Antalgiques opioïdes faibles	Codéine + paracétamol + Aspirine Tramadol ± paracétamol, Poudre ou extrait d'opium
NIVEAU III	Agonistes purs Fentanyl Hydromorphone Morphine Pethidine
Antalgiques opioïdes forts	Agonistes mixtes Buprénorphine Nalbuphine Pentazocine
	Antagoniste Naloxone
Co-analgésiques	Anti-comitiaux (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, clonazépam) Corticoïdes Neuroleptiques (phénothiazines) Spasmolytiques, Tricycliques

4 METHODES D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITE, DE LA QUALITE ET DE LA TOLERANCE

Aujourd'hui, la majorité des incidents rapportés, liés à l'utilisation de produits et de médicaments à base de plantes, sont attribuables à la mauvaise qualité du produit ou à sa **mauvaise utilisation**. L'évaluation de ces produits est possible. Cependant, les critères et les méthodes de **contrôle de qualité des plantes médicinales, en particulier lorsqu'il s'agit de mélanges**, sont très complexes. De plus, les pharmacopées régionales et nationales, qui définissent les critères et les normes de qualité pour les substances végétales et quelques médicaments à base de plantes, **diffèrent dans les dénominations et les modes d'utilisation recommandés [33-34]**.

4.1 METHODES D'ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE

L'activité analgésique d'une substance peut être évaluée selon plusieurs méthodes qui se repartissent en deux groupes :

- Les méthodes d'orientation (Writhing test)
- Les méthodes de confirmation (test au formaldéhyde).

Ces méthodes permettent d'évaluer l'activité périphérique et ou centrale. Le test de contorsion ou Writhing test et le test au formaldéhyde sont des tests qui visent l'étude de l'activité antalgique et/ou anti-inflammatoire.

4.2 METHODES D'ÉVALUATION DE LA QUALITE

L'évaluation de la qualité va utiliser des tests applicables aux extraits végétaux notamment les recherches de contamination microbienne, des résidus de pesticides, des métaux lourds, des mycotoxines (aflatoxines et

ochratoxine A) et des contaminants radioactifs **tel qu'inscrit dans les Pharmacopées européennes VI^{ème} et X^{ème} édition.**

4.3 METHODES D'ÉVALUATION DE LA TOLERANCE

Toute pratique médicale doit être soumise aux critères de sécurité et **d'efficacité**. La médecine traditionnelle, tout comme la médecine moderne, doit se soumettre à ces critères. La responsabilité des praticiens est de bien connaître les propriétés des différents produits et plantes, et leurs effets bénéfiques ou non sur les personnes de différents âges, sexes et conditions.

L'utilisation inadéquate de certains éléments à base de plantes est une source de dangers potentiels. L'idée fautive mais répandue selon laquelle les produits naturels ne présentent aucune toxicité et ne peuvent avoir d'effets secondaires peut entraîner des prises incontrôlées et excessives aboutissant à une intoxication grave et à des troubles aigus de santé. Cette idée fautive existe également dans les pays très développés où le public a souvent recours à des produits « naturels » sans être suffisamment conscient et informé des risques qui leur sont liés, en particulier en cas d'usage abusif [35].

En général, les thérapies traditionnelles sont relativement sûres quand elles sont pratiquées correctement par des praticiens qualifiés. Il arrive cependant que des accidents se produisent, le plus souvent sans doute lorsque les personnes qui les pratiquent ne sont pas dûment formées. **Les thérapies doivent être réalisées à l'intérieur de paramètres généralement admis et, dans la mesure du possible, les indications thérapeutiques doivent être basées sur les faits. Ces thérapies ont rarement des effets indésirables graves, mais les données ne sont pas faciles à obtenir. Par**

conséquent, l'évaluation systématique de l'innocuité de ces thérapies doit avoir pour priorité l'étude des effets indésirables **[11]**.

Les méthodes de plus en plus utilisées pour évaluer la tolérance sont celles de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique (OCDE). L'Organisation fournit des lignes directrices agréées internationalement dans un grand nombre de domaines pour déterminer l'innocuité de produits chimiques et préparations, y compris les pesticides et produits chimiques industriels.

L'évaluation de la tolérance fait donc appel aux tests d'évaluation de la toxicité, qu'elle soit aiguë, subaiguë ou chronique.

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE

Ce chapitre vise à décrire les éléments utilisés pour l'atteinte de nos objectifs. Ainsi les objectifs spécifiques ont été de :

- Réaliser une enquête ethnopharmacologique sur le remède « ELIXIR ».
- Rechercher l'efficacité analgésique du remède « ELIXIR »
- Déterminer l'innocuité du remède « ELIXIR »
- Evaluer la qualité du remède « ELIXIR » par le contrôle microbiologique, les recherches des métaux lourds, des pesticides, des mycotoxines et de contaminants radioactifs.

1 TYPE ET CADRE DE L'ETUDE

Cette étude transversale a été initiée par le laboratoire de Pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologique de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan. Elle s'est déroulée du 05 Novembre 2013 au 15 Avril 2014 dans différents laboratoires, notamment les laboratoires de Pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny, le Laboratoire National de la Santé Publique et le Laboratoire National D'appui au Développement Agricole.

2 ENQUETE ETHNOPHARMACOLOGIQUE

L'ethnopharmacologie se définit comme l'étude scientifique des connaissances pharmacologiques des différentes ethnies et des médicaments qu'elles emploient. Elle peut également être définie comme l'étude scientifique interdisciplinaire de l'ensemble des matières d'origine végétale, animale ou minérale, et des savoirs ou des pratiques

s'y rattachant, que les cultures vernaculaires mettent en **œuvre** pour modifier les états des organismes vivants, à des fins thérapeutiques, curatives, préventives, ou diagnostiques **[36]**. Elle **s'appuie, entre autres, sur l'ethnologie, la botanique et l'histoire.**

Nous avons rencontré le tradipraticien qui nous a fourni son remède **conditionné et vendu dans la ville d'Abidjan.**

Nous lui avons posé des questions selon un questionnaire que nous avons établi.

Ce questionnaire a abordé trois (3) aspects:

2.1 ASPECT SOCIOPROFESSIONNEL

Cet aspect a concerné le profil socioprofessionnel du détenteur, le mode **d'acquisition des connaissances en médecine traditionnelle** et son niveau d'étude.

2.2 ASPECT ETHNOBOTANIQUE

Les composants du remède La nature des composants du remède, le lieu et saison de récolte, la partie de la plante de récoltée et sa maturité, le mode de préparation et le matériel utilisé puis le mode de conservation ont été abordés dans ce chapitre.

2.3 ASPECT PHARMACOLOGIQUE

Ce dernier chapitre a concerné la voie et le mode d'administration, les précautions d'emplois et contre-indications, les interactions. L'enquête a été effectuée chez le tradipraticien et a permis de recueillir des informations sur le remède depuis la cueillette des plantes jusqu'à la posologie en passant par le mode de préparation **[voir annexe 2]**.

3 MATERIELS UTILISES

3.1 LE REMEDE A EVALUER

Il s'agit d'un décocté aqueux de plusieurs plantes dont *Alstonia boonei*, *Eugenia caryophyllata*, *Ocimum basilicum* et *Petroselinum crispum*.



Figure 2 : Flacons de « Elixir »

<p>ELIXIR AUX PLANTES Découvrez le secret de l'association des plantes les plus puissantes contre les virus et bactéries.</p> <p>Indications Des recherches approfondies ont démontré que 90% des maladies sont peut-être dues à une sur-tréfaction des aliments dans le colon (c'est que les déchets de fermentation avec leurs substances toxiques y séjournent trop longtemps). Ceci se produit quand l'organisme est incapable d'évacuer d'une façon rapide les scories et que ces dernières se déposent dans l'organisme. Les dépôts toxiques se concentrent et donnent lieu à beaucoup de soucis de santé.</p>	<p>Contre-indications L'équilibre d'absorption et de sécrétion est complètement dérangé. L'estomac et les intestins subissent un dysfonctionnement. La foie est bloqué et surchargé par les corps gras. Les reins sont également surchargés à cause de la concentration élevée de toxines.</p> <p>Précautions Le sang qui devait être filtré et purifié est contaminé et engorgé; il circule ainsi à travers le corps, pompé par le cœur depuis le cerveau jusqu'aux extrémités des pieds. Imaginez comment ce sang, au lieu de nourrir et régénérer les tissus du corps, se met plutôt à l'empoisonner et entraîne ainsi beaucoup de troubles tels que: • indigestion, constipation, flatulences, maux de tête, ulcère d'estomac.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales, hémorroïdes, appendicite, mauvaise haleine. • Varies, insuffisance rénale, crampes, boutons, furoncles, obésité. • Tension artérielle trop élevée ou trop basse, vision floue, insomnie. • Anémie, cancer de la prostate, leucémie, diabète, asthme, etc. <p>ELIXIR AUX PLANTES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Combat les maux et les prévient - Puissant contre le BC - Reconstitue les plaquettes et hémo-globines <p>Composition Ce médicament est fait à base de puissantes antioxydantes et bactéricides, de plantes à vertu stimulante et reconstituante naturelles.</p>	<p>Il contient au moins 15 plantes d'origine Africaine, Sud-Américaine et méditerranéenne sont: A : Phyllanthus occidentalis, Alstonia boonei, Ocimum basilicum et l'Eugenia caryophyllata (javoite) etc.</p> <p>Usage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Athénie générale: 1 cuillère à soupe 2fois/jour hors repas (matin - soir) - En cas de cancer: une cuillère à soupe toutes les heures pendant 24 heures Puis après, 1 cuillère à soupe 3 fois/jour (matin - midi - soir) <p>Dr. Charles AGOU Neurobiologiste, chercheur praticien. 01 BP 10346 ANTON 07 09 09 07 / 03 18 59 77 / 25 08 22 99</p>
--	---	---	---

Figure 3 : Etiquette de « ELIXIR »



Figure 4 : Photo du tradipraticien

3.2 MATERIELS UTILISES POUR LES TESTS D'ACTIVITES

Cent trente souris de laboratoire de l'espèce *Mus musculus* dont les poids varient entre 17g et 28g et 42 rats appartenant à l'espèce *Ratus norvegicus* de souche Wistar dont le poids varie entre 150g et 238g pour les études d'efficacité ont été utilisés.

Six rats dont le poids varie entre 150g et 160g ont été utilisés pour les essais de toxicité.

Ces souris et rats ont été nourris avec des granulés fabriqués par **IVOGRAIN [annexe 4]** et maintenus à jeun au moins 12 heures avant le début des expérimentations.

Une balance de marque TESTUT APELAB pour les souris et une autre de marque OHAUS CL Series pour les rats ont été utilisées.

Une cuve en plastique, des seringues de 1ml, 2ml, 5ml et 10ml, une canule métallique d'intubation adaptable à la seringue ont également été utilisées.

Pour la préparation de l'extrait, les matériels suivants ont été nécessaires :

- Une balance analytique de précision 10^{-3}
- Un mortier et un pilon,
- Une éprouvette de 25ml,
- Un verre à montre,
- Une spatule,
- De l'eau distillée,
- Une étuve calibrée à 70° C,

- Des récipients en porcelaine.

Pour le contrôle microbiologique, le matériel est constitué de

- Une balance analytique,
- Tubes à essai de 16 x 160 mm,
- Boîtes de pétri de 90 à 100 mm de diamètre en verre ou matière plastique,
- Pipettes graduées stériles de 1 ml, 5ml et 10ml,
- Une anse de platine,
- Un bain marie
- Une étuve calibrée
- Un autoclave.



Figure 5 : Souris en cage avec eau de boisson



Figure 6 : Rats en cage avec eau de boisson et granulés



Figure 8 : Balance pour les rats



Figure 7 : Balance pour les souris

3.3 PRODUITS CHIMIQUES UTILISES

Acide acétique 1%(PROLABO),

Acide acétylsalicylique (ASPIRINE SPECIA 500mg comprimé),

Ethanol 96°,

Formaldéhyde 2,5% (PROLABO),

Kétoprofène (PROKEFEN 100mg comprimé),

Paracétamol (PERFALGAN® 500 mg injectable)

Sérum physiologique à 0,9% (B-BRAUN),

Tramadol (Trabar® 50 mg gélule),

4 METHODES

4.1 PREPARATION DE L'EXTRAIT A TESTER

Etape 1 : Obtenir le résidu sec de « Elixir ».

- Transvaser la solution de « Elixir » dans les récipients en porcelaine.
- Mettre à l'étuve calibrée à 70°C pendant 24H
- Gratter les récipients et récupérer la poudre dans un flacon à fermeture hermétique.

Etape 2 : Préparation de l'extrait à tester

- Triturer 400 mg de résidu dans un mortier pendant 5 mn.
- Ajouter 10 ml d'eau par portion de 5 ml tout en triturant pendant 5mn.
- Recueillir la solution mère dans un flacon à bouchon.
- Réaliser des dilutions pour obtenir les différentes concentrations de matières sèches en mg/ml nécessaires à l'étude : 40 ; 20 ; 10 ; $5 \cdot 10^{-1}$; $5 \cdot 10^{-3}$; $5 \cdot 10^{-5}$; $5 \cdot 10^{-7}$; $5 \cdot 10^{-9}$; $5 \cdot 10^{-11}$.

4.2 EVALUATION DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE

4.2.1 Tests de contorsion

4.2.1.1 Principe

La méthode utilisée est semblable à celle décrite par Koster et al. [37] et modifiée par Collier et al. [38]. L'injection intra-péritonéale de l'acide acétique à 1% chez la souris provoque un syndrome douloureux qui se traduit par des contorsions caractéristiques de type de mouvement d'étirement des pattes postérieures et du muscle dorso-ventral.

4.2.1.2 Mode opératoire

Treize lots homogènes de dix souris ont été établis. L'eau physiologique, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et Elixir ont été administrés à raison de 0,1ml pour 10 g de poids corporel (pc) aux différents lots de la façon suivante :

Un lot témoin traité à l'eau physiologique

Deux lots de référence traités au Paracétamol à 10 mg/ml soit 100 mg/kg pc et un autre à l'acide acétylsalicylique à 5mg/kg pc par voie intra-péritonéale

Neuf lots essais traités à Elixir par gavage respectivement aux concentrations fortes (40 ; 20 ; 10) mg/ml et aux concentrations faibles ($5 \cdot 10^{-1}$; $5 \cdot 10^{-3}$, $5 \cdot 10^{-5}$; $5 \cdot 10^{-7}$; $5 \cdot 10^{-9}$; $5 \cdot 10^{-11}$) mg/ml

Quinze minutes après l'administration des différentes substances, une injection intra-péritonéale d'acide acétique à 1% est effectuée à chaque souris à la dose de 0,1 ml pour 10 g de pc. Cinq minutes après l'injection d'acide acétique, le décompte des contorsions s'est fait pendant deux tranches de 10 minutes espacées de 30 minutes.

Pour chaque dose et tranche horaire, nous avons déterminé le pourcentage d'inhibition des contorsions selon la formule suivante :

Pourcentage d'inhibition :

$$[(\text{Moyenne contorsion du lot témoin} - \text{Moyenne contorsion du lot essai ou de référence}) \times 100] / \text{Moyenne contorsion du lot témoin.}$$



Figure 10 : Gavage d'une souris



Figure 9 : Injection intrapéritonéale

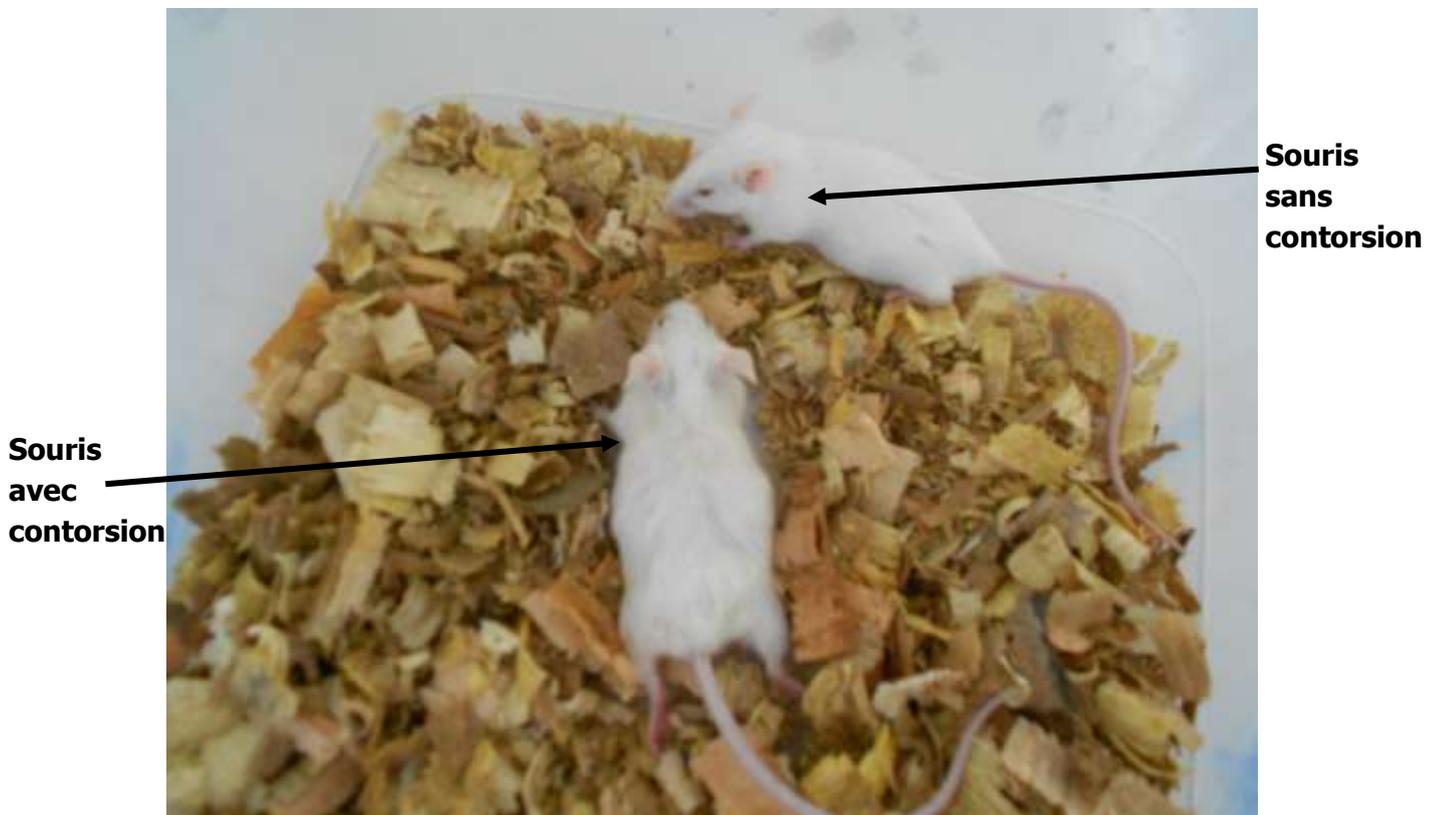


Figure11 : Contorsion abdominale (crampe) d'une souris et une autre sans contorsion

4.2.2 Test d'irritation de la patte du rat au formaldéhyde

4.2.2.1 *Principe*

Le test est basé sur l'œdème provoqué par le formaldéhyde selon la méthode de Dubuisson et Dennis [39] modifiée par Tjølen [40]. L'injection d'une substance étrangère, le formaldéhyde, sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure du rat entraîne l'apparition d'un syndrome douloureux. Les rats sont observés et la douleur enregistrée sous forme de durée de léchage. Un miroir a été placé à 45° sous le plancher afin de permettre une vue dégagée de la patte injectée. Deux périodes **nociceptives sont induites par l'injection de formaldéhyde**. La première, dure de 0 à 5 minutes et correspond à une stimulation chimique directe, la seconde, de 15 à 30 minutes correspond à une inflammation périphérique.

Ces nociceptions sont réduites significativement par l'**administration préventive d'une substance analgésique centrale ou périphérique**. Les analgésiques centraux inhibent les deux périodes, tandis que les antalgiques ou analgésiques périphériques inhibent préférentiellement la seconde phase.

4.2.2.2 *Mode opératoire*

Les rats sont repartis en 6 lots homogènes de 7. Les lots sont les suivants :

Un lot témoin qui reçoit du sérum physiologique 0,9%.

Deux lots essais sont traités par la solution de Elixir à différentes concentrations (5mg/ml ; 0,5mg/ml).

Trois lots de référence constitués de Kétoprofène (10mg/ml), Aspirine (10mg/ml) et du Tramadol (5mg/ml).

La poudre de Elixir est diluée dans une solution de NaCl à 0,9% et administré par gavage à raison de 0,1ml/10g de poids corporel. Les substances de référence (Kétoprofène, Aspirine et Tramadol) sont injectées par voie intra-péritonéale aux rats à raison de 1ml/100g de poids corporel.

30 minutes après le traitement, l'on injecte dans l'aponévrose plantaire de la patte arrière droite des rats, 50 µl d'une solution de formaldéhyde à 2,5% puis les rats sont placés en observation pendant 30 minutes.

La douleur est évaluée par la durée de léchage de la patte, ce qui correspond au niveau de douleur le plus élevé.

Les animaux sont placés dans une enceinte transparente. Un miroir est placé à 45° sous le plancher afin de permettre une vue dégagée de la **patte injectée. L'effet anti-nociceptif est évalué suivant les deux phases du syndrome douloureux. Dans chaque phase, l'intensité de la douleur est calculée en faisant les moyennes de la durée de léchage.**

Pourcentage d'inhibition :

$$\frac{[(\text{Moyenne douleur du lot témoin} - \text{Moyenne douleur du lot Y}) \times 100]}{\text{Moyenne douleur du lot témoin}}$$

Avec douleur = durée du léchage, Y = Lots essais, lots de référence.

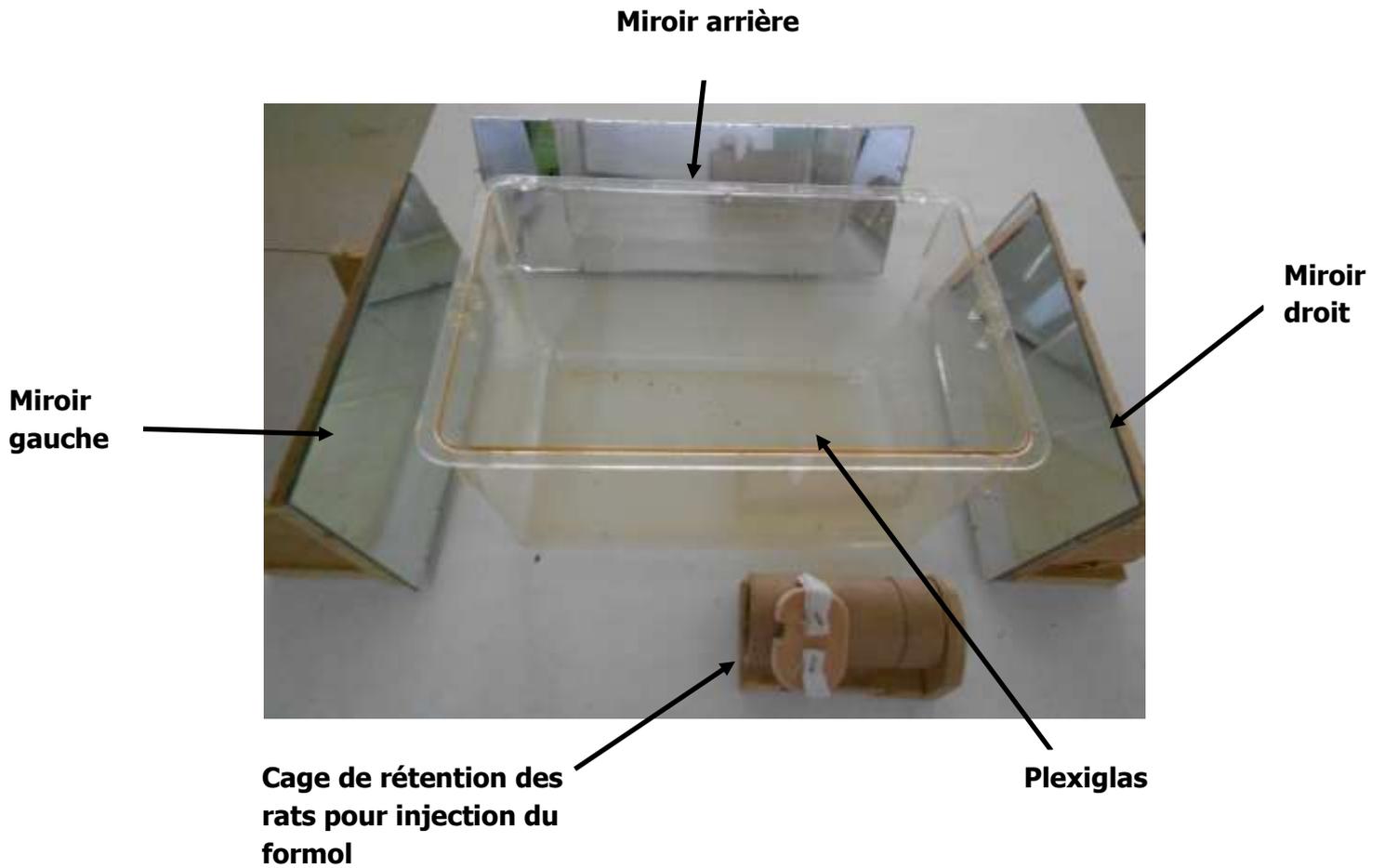


Figure12 : Cage transparente en plexiglas munie de trois miroirs (arrière, gauche et droit)



Figure 13 : Injection intra-plantaire d'un rat



Figure 14 : Rat léchant sa patte

4.3 EVALUATION DE LA QUALITE

4.3.1 Contrôle microbiologique

4.3.1.1 *Principe*

Test consistant à rechercher la présence de germes pathogènes ou non dans 1 gramme de solution par ensemencement sur des milieux standards et spécifiques.

4.3.1.2 *Mode opératoire*

Préparer les milieux de cultures suivants selon le mode opératoire correspondant.

Préparer à partir de l'échantillon à analyser, 25 ml de la suspension mère en faisant 3 dilutions décimales (10^{-1} , 10^{-2} et 10^{-3}) dans de la solution

tampon peptonée au chlorure de sodium pH=7 nécessaire à l'ensemencement des différents milieux de culture correspondants :

4.3.1.2.1 Dénombrement des bactéries aérobies mésophiles

Ensemencer 1ml de la dilution sur la gélose peptone caséine de soja : **Milieu PCA (Biorad, France)**, sur 2 boîtes de pétri. Incuber les boîtes de milieu PCA à 30°C pendant 3 jours et calculer le nombre de UFC/ml du produit.

$$\text{UFC} = (N \times 1/V \times f) \quad \text{où}$$

UFC= Nombre d'unité formant colonie par ml du produit

N= Nombre de colonies comptées en moyenne dans les boîtes de pétri retenues,

V= Volume de dilution déposée dans la boîte,

f= facteur de dilution.

4.3.1.2.2 Dénombrement des levures et moisissures

Ensemencer 1ml de la dilution sur le milieu gélose Sabouraud-glucosé au chloramphénicol (SC) à 25°C pendant 5 jours sur 2 boîtes de pétri et calculer le nombre de UFC/ml du produit.

4.3.1.2.3 Dénombrement des entérobactéries

Ensemencer 1ml de la dilution sur le milieu gélosé à la bile-violet cristallisé rouge neutre avec glucose : Milieu **VRBG (Biorad, France)**. Incuber à 37°C pendant 24 heures. Ceci permet d'obtenir une isolation sélective.

Interprétation : La croissance de colonies bien développées de bactéries Gram-négatif, généralement rouges ou rougeâtres, révèle une contamination. Déterminer le nombre le plus probable de bactéries.

4.3.1.2.4 Recherche de *Escherichia coli*

Ensemencer 1 ml de l'homogénéisât précédent dans 99ml du milieu **Rapid E. coli (Biorad, France)**, puis incuber à 44°C pendant 24 heures.

Interprétation : La croissance de colonies rouges, non mucoides, de bactéries gram-négatives en bâtonnets indique la présence possible d'*E. coli*, à confirmer par des tests biochimiques appropriés (production d'indole).

4.3.1.2.5 Recherche de *Staphylococcus aureus*

A partir de l'homogénéisât précédent, faire des subcultures sur milieu Baird Parker à 37°C pendant 48 heures.

Interprétation : La croissance de colonies noires de cocci gram-positifs, entourés d'une zone claire, indique la présence de *S. aureus*.

4.3.1.2.6 Recherche de Salmonelles

Ensemencer 10 ml de la dilution dans 90ml du bouillon Eau-Peptide-Tryptophane (**EPT Biorad, France**) à 37°C pendant 24 heures. Prélever 0,1 ml de la culture précédente, puis l'ensemencer dans le bouillon **RV** pendant 24h. Terminer en prélevant 1 goutte du bouillon **RV** puis l'ensemencer sur le milieu **HEKTOEN (Biorad, France)** à 37°C pendant 24 heures.

Après incubation procéder à la lecture des boîtes de pétri.

Interpréter les résultats d'analyse selon les recommandations et valeurs limites de la Pharmacopée Française X^{ème} édition relatives à la qualité microbiologique des poudres de médicaments à base de plante.

Tableau IV: Récapitulatif des milieux à utiliser pour le contrôle microbiologique

Milieux de culture à préparer	Germes recherchés	Nombre de boîtes de Pétri ou tubes
Gélose PCA	Dénombrement GAM	des 5
Gélose Sabouraud + Chloramphénicol	Dénombrement levures et moisissure	des 1
Gélose VRBG	Recherche Dénombrement entérobactéries	et 2 des
Milieu Rapid <i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	1
Gélose Baird Parker	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Bouillon EPT		1
Bouillon RV	<i>Salmonella spp</i>	1
Milieu HEKTOEN		1

4.3.2 Recherche des pesticides

4.3.2.1 *Principe*

Procédé permettant de mettre en évidence les différents résidus de pesticides présents dans un **mélange par l'intermédiaire** de la chromatographie phase gazeuse couplée à La spectrométrie de masse. La technique consiste à séparer des composés gazeux ou susceptibles **d'être vaporisés par chauffage sans décomposition**. Une fois vaporisé par l'injecteur, les composés sont entraînés par le gaz vecteur. Suivant l'affinité avec la phase stationnaire, les composés sont séparés avant **d'être détectés en sortie de colonne, puis identifiés par la spectrométrie de masse au fur et à mesure de leur élution**.

4.3.2.2 *Mode opératoire*

Les résidus de pesticides recherchés, appartiennent à différentes familles chimiques **[Annexe 4]**.

La technique se fait en 2 grandes étapes qui sont **l'extraction et la purification**

4.3.2.2.1 **L'extraction**

Prendre 500ml de « Elixir » dans une ampoule à décanter. Ajouter 100ml de dichlorométhane, puis 10ml de NaCl. **Agiter vigoureusement jusqu'à émulsion et séparer les deux phases**. La phase méthylène chloride est récupérée dans une autre **ampoule à décanter (l'opération est à renouveler trois fois)**. Réduire le volume à 10ml au rotavapor et passer à la purification.

4.3.2.2 La purification

Dans une colonne de purification, introduire 20g de florisil, une cuillère à café d'anhydre sulfate de sodium et 50ml de dichlorométhane avec notre échantillon. La laine de verre sert à maintenir le florisil. Evaporer à sec à l'aide du rotavapor, puis reprendre avec 10ml d'hexane pour l'analyse instrumentale. La lecture se fera au chromatographe phase gazeuse couplé au spectromètre de masse.

4.3.3 Recherche des Aflatoxines

4.3.3.1 Principe

La recherche des aflatoxines s'est effectuée à partir de la chromatographie haute performance liquide couplée à la spectrométrie de masse. La technique consiste à séparer les différents constituants du remède par partage entre une phase mobile et une phase stationnaire tout en recherchant les aflatoxines. Chaque constituant du remède est soumis à deux effets antagonistes, un effet d'entraînement par la phase mobile dans laquelle il est soluble et un effet de rétention par la phase stationnaire avec laquelle il interagit.

Suivant leur affinité, les composés sont séparés avant d'être détectés en sortie de colonne, puis identifiés par la spectrométrie de masse au fur et à mesure de leur élution.

La méthode utilisée a pour limite de détection de l'AFB1, AFB2, AFG1 et AFG2 0,00143, 0,00136, 0,00151, 0,00564 µg/l respectivement et limite de quantification de l'AFB1, AFB2, AFG1 et AFG2 0,0047, 0,0045, 0,005, 0,0188 µg/l.

4.3.3.2 Mode opératoire

La technique se déroule en trois étapes :

4.3.3.2.1 Pesée et extraction de l'échantillon

Commencer par peser 50g de l'échantillon en poudre, puis ajouter 4g de chlorure de sodium (Na Cl). Préparer 250 ml d'un mélange méthanol/eau distillée (60/40 ; v/v) et l'introduire dans le mélange précédent. Terminer l'extraction en homogénéisant pendant une minute à l'aide d'un mélangeur à haute vitesse.

4.3.3.2.2 Dilution et filtration de l'échantillon

Prendre l'extrait homogénéisé et y ajouter 250 ml d'eau distillée ou bidistillée pour diluer. Mélanger à nouveau le tout pendant une minute. Ensuite filtrer sur papier Wathman numéro 4 ou 113

4.3.3.2.3 Absorption élution et détection

Fixer la colonne UMMINO AFLAPRED sur un bac d'extraction (vacum) et la vider de son liquide de conservation. Prendre 10 ml du filtrat et le faire passer dans la colonne UMMINO AFLAPRED à un débit de 2 à 3 ml/min. Après le passage du filtrat, laver la colonne en faisant passer 10 ml de Phosphate Buffered Saline (PBS : **1 pastille pour 100 ml d'eau distillée** ou bidistillée) dans la colonne à un débit de 2 à 3 ml/min.

Vider tout le liquide contenu dans le bac.

Eluer par 1 ml de méthanol HPLC, puis **1 ml d'eau distillée** à un débit de 1 goutte par seconde. L'éluât sera recueilli dans une fiole.

Injecter 100µl de l'éluât au HPLC.

4.3.4 Recherche de l'ochratoxine A

4.3.4.1 Principe

La recherche de l'ochratoxine A s'est effectuée à partir de la chromatographie haute performance liquide couplée à la spectrométrie de masse.

La technique consiste à séparer les différents constituants du remède par partage entre une phase mobile et une phase stationnaire tout en recherchant l'ochratoxine A. Chaque constituant du remède est soumis à deux effets antagonistes, un effet d'entraînement par la phase mobile dans laquelle il est soluble et un effet de rétention par la phase stationnaire avec laquelle il interagit.

Suivant leur affinité, les composés sont séparés avant d'être détectés en sortie de colonne, puis identifiés par la spectrométrie de masse au fur et à mesure de leur élution. La méthode utilisée a pour limite de détection de l'ochratoxine A 0,026 µg/l et limite de quantification 0,086 µg/l.

4.3.4.2 Mode opératoire

4.3.4.2.1 Extraction de l'échantillon

Quantité utilisée : environ 15g d'échantillon à \pm 0,01g près (préalablement broyé et homogénéisé) dans un pot en plastique.

Ajouter à l'aide d'une éprouvette graduée, 150 ml du mélange méthanol / hydrogénocarbonate de sodium à 1 % (50/50 ; V/V), puis extraire à l'aide d'un Ultra-Turax pendant 2 min.

Centrifuger l'extrait à 4000 tours/min pendant 5 min et filtrer l'échantillon à travers un papier filtre (185 mm) Wathman Ref. 066082. 775 dans une éprouvette de 25 ml ;

Diluer 11 ml d'extrait avec 11 ml de PBS (c'est-à-dire 10 pastilles dans 1 L d'eau distillée).

4.3.4.2.2 Purification sur colonne d'immunoaffinité (IAC)

Commencer par sortir les colonnes d'immunoaffinité de la chambre froide positive au moins 30 min avant de commencer le test et les laisser à température ambiante, ensuite les vider de leur liquide de conservation dans des flacons de récupération.

Conditionner la colonne avec 10 ml de PBS à un débit de 3 ml/ min (ne pas sécher la colonne). **Prélever 20 ml d'échantillon avec une pipette,** déposer sur la colonne, à un débit de 2 ml/min. Après le passage de **l'échantillon,** laver la colonne avec 10 ml de PBS à un débit de 3 ml/min.

Eluer par 1,5 ml du mélange méthanol / acide acétique en trois étapes de 0,5 ml avec une pause de 1 min entre chaque étape, à un débit de 0,5 ml/min, puis éluer par 1,5 ml de PBS sur la colonne à un débit de 5 ml/min. **L'éluât sera recueilli** dans une fiole.

Injecter 100µl de l'éluât au HPLC.

4.3.5 Recherche des métaux lourds

4.3.5.1 Principe

La recherche des métaux lourds est basée sur des réactions colorées **[41].**

- **Recherche de l'Arsenic**

Solution à analyser + **AgNO₃** (0,1N) \longrightarrow **Ag₃AsO₃** (précipité jaune en milieu HCl)

▪ **Recherche du Mercure**

Solution à analyser + **NaOH** (1N) \longrightarrow HgO (précipité jaune)

Solution à analyser + **HCl** (1N) \longrightarrow Hg₂Cl₂ (précipité blanc)

Hg₂Cl₂ + NaOH \longrightarrow Hg₂O (précipité noir)

Ce précipité est insoluble dans un excès de réactif

Sous forme de sels mercuriques (HgCl₂)

HgCl₂ + NaOH \longrightarrow HgO (précipité jaune)

Sous forme de sels mercurieux (Hg₂(NO₃)₂)

Hg₂(NO₃)₂ + **HCl** (1N) \longrightarrow Hg₂Cl₂ (précipité blanc)

Hg₂(NO₃)₂ + **NaOH** (1N) \longrightarrow Hg₂O (précipité noir)

Le précipité noir de Hg₂O est insoluble dans un excès de réactif

▪ **Recherche du Cuivre**

Solution à analyser + NaOH (1N) \longrightarrow Cu(OH)₂ (précipité bleu)

Ce précipité noircit par chauffage.

Solution à analyser + NH₃ \longrightarrow [CuSO₄.Cu(OH)₂] (précipité bleu-vert de sulfate basique, soluble dans un excès de réactif).

▪ **Recherche du Cadmium**

Solution à analyser + NaOH (1N) \longrightarrow Cd(OH)₂ (précipité blanc).

Ce précipité est insoluble dans un excès de réactif.

Solution à analyser + NH_3 \longrightarrow précipité blanc d'hydroxyde, très soluble dans un excès de réactif.

▪ **Recherche du Plomb**

Solution à analyser + **HCl(1N)** \longrightarrow précipité blanc floconneux de **PbCl₂**

Ce précipité est soluble à l'ébullition et se reforme lors du refroidissement.

PbCl₂ + H_2S \longrightarrow précipité noir de **PbS**

Ce précipité noir de **PbS** est soluble dans **HNO₃** (1N) à chaud avec précipitation.

Mode opératoire

Préparation des solutions essai et témoin

Solution témoin

- Dissoudre 1 g de la poudre pure de chaque minéral dans 10 ml de solvant ;

Tableau V : Tableau de préparation des échantillons

Métal	Solvant de dissolution
Arsenic (As)	Eau distillée
Mercure (Hg)	Ethanol 96°
Cuivre (Cu)	Eau distillée
Cadmium (Cd)	HCl 1N
Plomb (Pb)	Ethanol 96°

▪ **Solution essai :**

- Peser 10g d'échantillon dans un erlen-meyer de 250ml
- Introduire 50ml de solvant ;
- Chauffer au bain-marie pendant 30minutes ;
- Filtrer à chaud, le filtrat obtenu est la solution essai.

Réaction de caractérisation

Elle se fait selon les techniques mentionnées ci-dessus par comparaison à un témoin en utilisant un volume de 10 ml pour les solutions témoin et essai.

4.4 EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE

L'évaluation de la toxicité aiguë a fait appel à la méthode 423 de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economiques (OCDE)

4.4.1 Principe

La substance est testée selon un processus séquentiel dans lequel trois animaux d'un seul sexe (normalement des femelles) sont utilisés à chaque étape. L'absence ou la manifestation de mortalité liée à la substance dans un groupe ayant reçu une dose à une étape donnée détermine l'étape suivante c'est-à-dire :

- L'arrêt de l'essai
- L'administration de la même dose à trois animaux supplémentaires
- L'administration de la dose immédiatement supérieure ou inférieure à trois animaux supplémentaires.

Cette méthode permet l'estimation de la DL50 et les résultats permettent de classer une substance pour la toxicité aiguë selon le Système Général

Harmonisé de Classification et d'Etiquetage des Produits chimiques (SGH) [42].

4.4.2 Mode opératoire

Préparer les animaux en les choisissant au hasard, les marquant pour permettre une identification individuelle et les gardant dans leurs cages pour les acclimater aux conditions de laboratoire pendant au moins cinq jours.

Préparer la dose initiale en choisissant parmi les quatre niveaux de doses suivants : 5, 50, 300 et 2000mg/kg pc. De façon exceptionnelle préparer 5000mg/kg.

Administrer la dose choisie en une seule fois si possible ou en plusieurs fractions mais en vingt-quatre heures. **S'il y a mort, administrer une dose inférieure au lot suivant.**

Observer le comportement des animaux avec attention particulière les 4 premières heures, puis quotidiennement sur un total de 14 jours.

L'interprétation des résultats se fait selon le Système de Classification Globalement Harmonisé(SGH) [Annexe5].

5 ANALYSES STATISTIQUES

La comparaison des moyennes des mesures entre les différents lots a été faite à l'aide du test non paramétrique de WILCOXON au risque $\alpha = 5\%$

RESULTATS

1 ENQUETE ETHNOPHARMACOLOGIQUE

Les résultats de l'enquête sont les suivants :

1.1 ASPECT SOCIOPROFESSIONNEL

Le praticien exerce depuis plus de 34 ans.

Il a acquis la connaissance par ses propres recherches et à partir de séminaires de formations sur la médecine traditionnelle.

Il ne pratique aucun rite spirituel au cours de ses consultations.

1.2 ASPECT BOTANIQUE

La préparation ELIXIR se compose uniquement de plantes, pas de matières minérales, ni animales.

Elle comprend plus de 15 plantes dont *Alstonia boonei*, *Eugenia caryophyllata*, *Ocimum basilicum* et *Petroselinum crispum*.

La récolte des plantes se fait dans toutes les régions de la Côte d'Ivoire en saison sèche. Cependant, certaines espèces, difficiles à trouver, proviennent des pays du Nord de la Côte d'Ivoire. Lorsqu'il s'agit des feuilles, la préférence est pour les jeunes feuilles en raison de leur bonne aptitude à l'écrasement.

La récolte se fait à la main ou au couteau avant le lever du soleil et ne nécessite pas d'hygiène particulière.

Les matières récoltées sont acheminées dans des sacs en toile de jute en une journée au maximum pour limiter la dégradation des principes actifs.

Les plantes sont lavées et stockées pendant 3 à 4 jours sur une table en bois, mais pas sur un matériel synthétique. De même, certaines racines sont enterrées pour conserver leurs fraîcheurs avant leur utilisation.

Les écorces sont lavées et séchées.

Le séchage se fait pendant 3 semaines et la matière séchée obtenue est pilée dans un mortier ou broyée sur une pierre.

Les plantes sont broyées individuellement, puis le broyat obtenu est divisé en deux parties inégales. Le $\frac{1}{4}$ subit une macération hydro-alcoolique pendant une semaine et les $\frac{3}{4}$ sont introduits dans un canari en terre **cuite contenant de l'eau** bouillie. Le canari se trouve sur du feu de bois. La durée de cuisson dépend de la matière première :

- 5 minutes pour la poudre
- 5 minutes pour les feuilles fraîches
- 15 minutes pour les écorces.

Le tradipraticien évite les casseroles en aluminium car il craint que celui-ci ne détruise les constituants de la plante.

A la fin des cuissons individuelles, les décoctions sont mélangées aux macérâts **individuels**. **Après le mélange suivent l'étape de filtration et de conditionnement.**

Pour le conditionnement, il utilise des bouteilles plastiques teintées et **recommande la conservation à l'abri des rayons de soleil.**



Figure 15 : Quelques broyats de plantes de « ELIXIR »



Figure 16 : Macération des poudres de « ELIXIR »



Figure 17 : Décoction d'une poudre contenue dans « ELIXIR »



Figure 18 : Photo d'ensemble en cours de préparation

1.3 ASPECT PHARMACOLOGIQUE

Les informations recueillies auprès du tradipraticien sont consignées dans le tableau VI

Tableau VI: Résumé des caractéristiques du produit.

Forme galénique	Décoction
Voie d'administration	Orale
Indications	Douleurs abdominales, maux de tête, dysménorrhée.
Posologie	1 cuillère à soupe x 3/ jour en cas de douleur soit environ 257 mg/jour chez l'adulte 1 cuillère à café x 3/ jour chez le nouveau-né
Mode d'administration	A distance des repas
Précautions d'emploi	Utiliser chez le nourrisson à partir de 3 mois
Contre-indication	Grossesse Insuffisance rénale Insuffisance hépatique
Interactions	Décaler d'une heure si prise concomitante d'une autre préparation à base de plante

2 ACTIVITE ANALGESIQUE

2.1 EFFET DE LA PREPARATION SUR LES CONTORSIONS DE 100 A 400 mg/kg pc

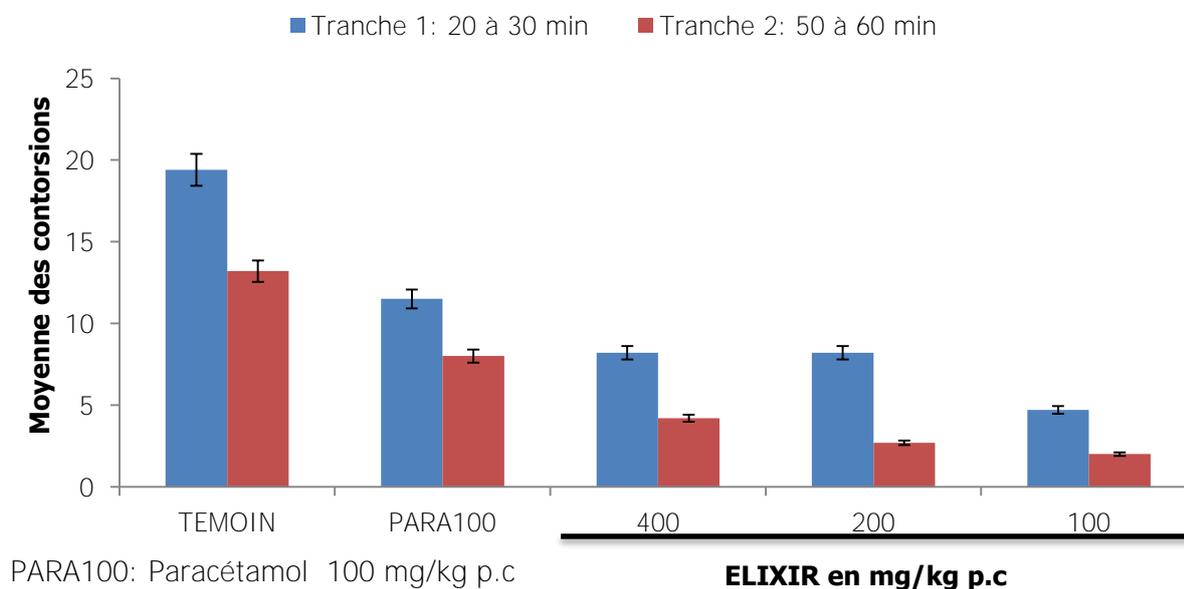


Figure 19 : Effet de « ELIXIR » sur les contorsions abdominales

- A la première tranche :
 - Le remède réduit de façon significative les contorsions comparativement au témoin ($p= 0,005$; $p= 0,005$; $p= 0,005$ respectivement pour 400 ; 200 et 100 mg/kg).
 - Les trois doses testées du remède montrent une réduction des contorsions significativement plus importantes que le paracétamol ($p= 0,021$; $p= 0,048$; $p= 0,024$ respectivement pour 400 ; 200 et 100 mg/kg).
 - Les différentes doses du remède, comparées entre elles, montrent que la différence n'est pas significative entre 400 et 200 mg/kg ($p=0,88$), mais significative entre 200 et 100 mg/kg ($p=0,021$).

- A la deuxième tranche :
 - Le remède réduit de façon significative les contorsions comparativement au témoin ($p= 0,005$; $p= 0,005$; $p= 0,005$ respectivement pour 400 ; 200 et 100 mg/kg).
 - Les trois doses testées du remède montrent une réduction des contorsions significativement plus importantes que le paracétamol ($p= 0,011$; $p= 0,005$; $p= 0,005$ respectivement pour 400 ; 200 et 100 mg/kg).
 - Les différentes doses du remède, comparées entre elles, montrent que les différences sont significatives entre 400 et 200 mg/kg ($P=0,024$) et entre 200 et 100 mg/kg ($p=0,008$).

Tableau VII : Pourcentage d'inhibition de la douleur aux doses élevées

SOLUTION (mg/kg)	De 20 min à 30 min	De 50 min à 60 min
PARACETAMOL (100)	31,4 ± 9,1	33,3 ± 9,2
400	52,9 ± 9,8	69,5 ± 9
200	52,9 ± 9,8	83,8 ± 7,2
ELIXIR		
100	75,8 ± 8,4	90,5 ± 5,7

D'une façon générale, l'inhibition des contorsions est plus importante à la seconde tranche horaire qu'à la première.

2.2 EFFET DE LA PREPARATION ELIXIR SUR LES CONTORSIONS DE 5.10^{-10} A 5 mg/kg pc

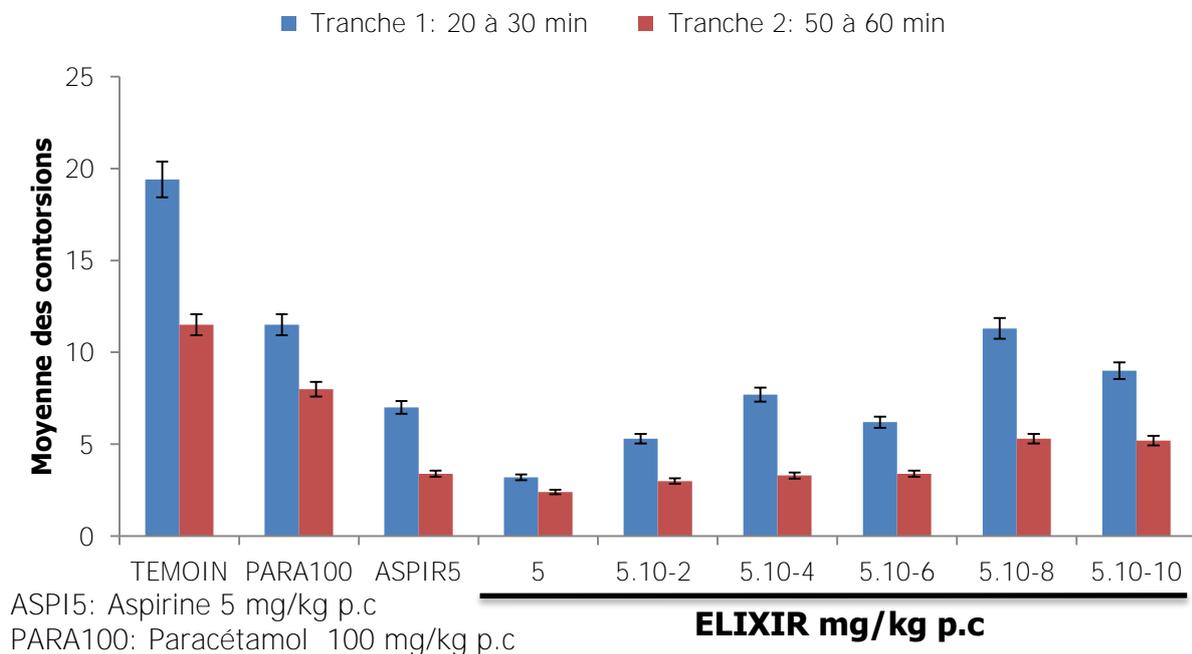


Figure 20 : Effet de « ELIXIR » sur les contorsions abdominales

- A la première tranche (20-30 min) :
 - Toutes les doses de ELIXIR (5.10^{-10} mg/kg à 5 mg/kg pc) réduisent significativement les contorsions comparativement au témoin ($p < 0,05$)
 - Comparées au paracétamol, les doses de 5.10^{-6} , 5.10^{-4} , 5.10^{-2} et 5 mg/kg montrent une réduction significativement supérieure des contorsions ($p = 0,028$; $p = 0,05$; $p = 0,005$; $p = 0,005$). Les doses de 5.10^{-10} , 5.10^{-8} ne montrent pas de différence significative ($p = 0,92$; $p = 0,23$).

- Comparées à l'aspirine, les doses de 5.10^{-2} et 5 mg/kg montrent respectivement une réduction significative des contorsions ($p=0,018$; $p=0,008$).
- Les différentes doses de ELIXIR comparées entre elles montrent que la réduction des contorsions à la dose 5 mg/kg est supérieure à celle de 5.10^{-2} mg/kg ($p=0,019$), cette dernière supérieure à 5.10^{-4} mg/kg ($p=0,041$), et elle-même supérieure à 5.10^{-8} mg/kg ($p=0,017$), mais les différences entre 5.10^{-4} mg/kg et 5.10^{-6} mg/kg, puis entre 5.10^{-8} mg/kg et 5.10^{-10} mg/kg ne sont pas significatives ($p=0,31$; $p=0,06$ respectivement).
- A la deuxième tranche (50-60 min) :
 - Les doses du remède allant de 5.10^{-10} mg/kg à 5 mg/kg pc réduisent les contorsions comparativement au témoin ($p=0,005$)
 - Comparées au paracétamol, toutes les doses testées réduisent les contorsions ($p=0,005$; $p=0,005$; $p=0,005$; $p=0,007$; $p=0,005$; $p=0,011$ et $p=0,049$ respectivement pour 5 ; 5.10^{-2} ; 5.10^{-4} ; 5.10^{-6} ; 5.10^{-8} et 5.10^{-10} mg/kg)
 - Comparées à l'aspirine, la dose de 5 mg/kg réduit significativement les contorsions ($p=0,024$).
La différence n'est pas significative avec les doses de ; 5.10^{-2} ; 5.10^{-4} ; 5.10^{-6} ($p=0,157$; $p=0,75$ et $p=1$)
 - Les différentes doses du remède, comparées entre elles, ne montrent que aucune différence significative ($p>0.05$).

Tableau VIII: Pourcentage d'inhibition de la douleur aux doses allant de 5 à $5 \cdot 10^{-10}$ mg/kg pc

Solution (mg/kg)	De 20 mn à 30 mn	De 50 mn à 60 mn
PARACETAMOL (100)	42,9 ± 9,7	38,6 ± 9,5
ASPIRINE (5)	67,4 ± 9,2	78,9 ± 8,0
ELIXIR	5	88,0 ± 6,4
	$5 \cdot 10^{-2}$	76,1 ± 8,3
	$5 \cdot 10^{-4}$	63,6 ± 9,4
	$5 \cdot 10^{-6}$	71,7 ± 8,8
	$5 \cdot 10^{-8}$	44,0 ± 9,7
	$5 \cdot 10^{-10}$	56,5 ± 9,7

D'une façon générale, les pourcentages d'inhibition sont sensiblement identiques aux deux tranches horaires.

2.3 EFFET DE LA PREPARATION ELIXIR SUR LE LECHAGE DE LA PATTE DU RAT

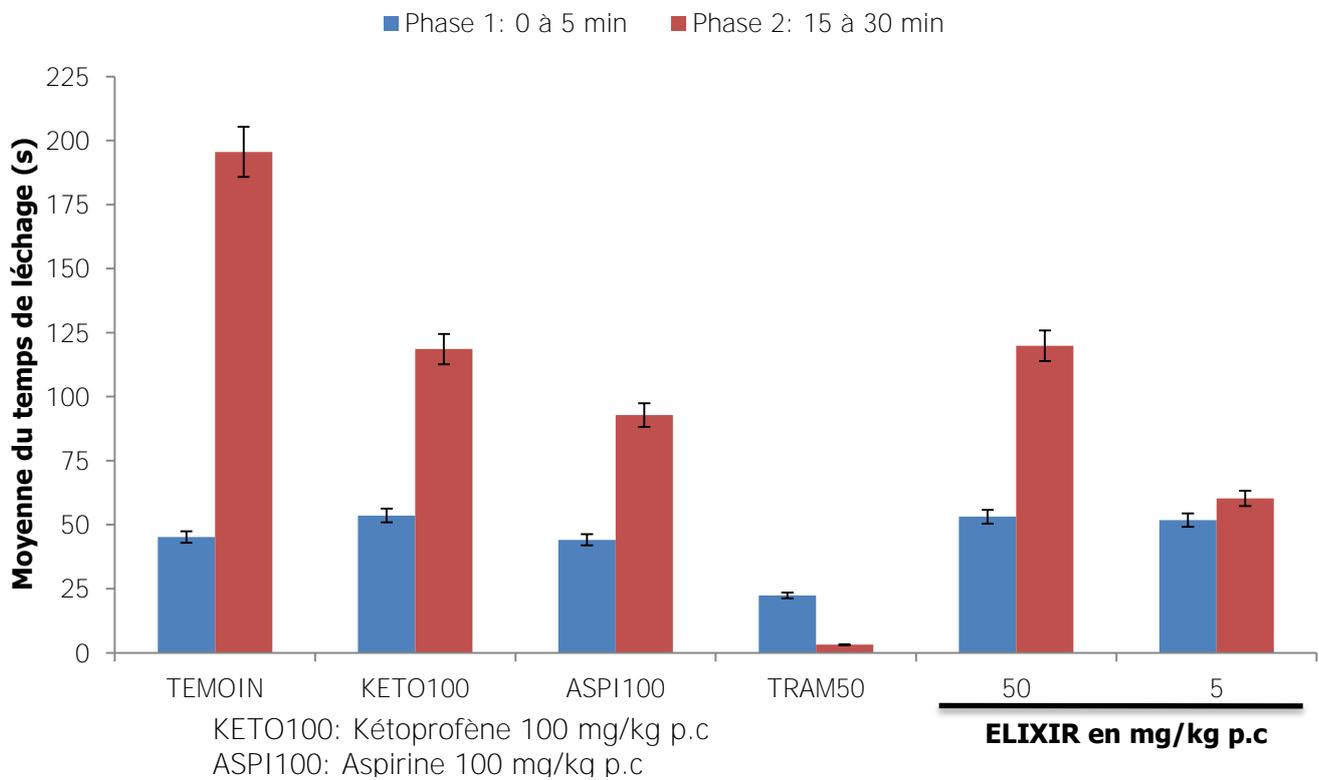


Figure 21 : Temps moyen de léchage en seconde chez les rats

- A la première phase (0-5 min), la préparation ELIXIR ne montre aucun effet.
- A la deuxième phase (15-30 min):
 - le remède ELIXIR réduit les léchages comparativement au témoin ($p=0,043$; $p=0,018$ respectivement pour 50 mg/kg et 5 mg/kg).
 - Comparée au Kétoprofène, la réduction observée à la dose de 50 mg/kg ne montre aucune différence significative ($p=1$). A la dose de 5 mg/kg le temps de léchage est significativement plus court que celui du kétoprofène ($p=0,04$).

- Comparées à l'aspirine, la dose de 5 mg/kg ne montre pas de différence significative ($p=0,12$). A la dose de 50 mg/kg, le temps de léchage est significativement plus long que celui de l'aspirine ($p=0,01$).
- A la dose de 5 mg/kg du remède, le temps de léchage est significativement plus court que celui à 50 mg/kg ($p=0,01$).

Tableau IX : Pourcentages d'inhibition du léchage

Solutions (mg/kg)	0-5 min	15-30 min
KETOPROFENE (100 mg/kg)	0	39,4± 9,6
ASPIRINE (100 mg/kg)	2,5± 3,1	52,6± 9,8
TRAMADOL (50 mg/kg)	50,6 ± 9,8	99,0± 1,9
ELIXIR (50 mg/kg)	0	38,7± 9,5
ELIXIR (5 mg/kg)	0	60,9± 9,5

D'une façon générale, l'inhibition du léchage par les différentes substances est plus importante en seconde phase qu'en première phase.

3 LA QUALITE DE LA PREPARATION ELIXIR

3.1 RESULTATS DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE

Tableau X : Résultats du contrôle microbiologique du 1^{er} et 2^e lot de « ELIXIR »

EXAMEN MICROBIOLOGIQUE	RESULTATS LOT 1	RESULTATS LOT 2	Norme Pharmacopée Française Xème édition
Dénombrement des germes aérobies mésophiles dans 1 ml (Gélose PCA 30° C 72H)	2.10⁴ UFC/ml	20UFC/ml	< 10⁴UFC/ml
Dénombrement des levures et moisissures dans 1ml (Gélose SABOURAUD + Chloramphénicol, 25° C 5jours)	< 10 UFC/ml	< 10 UFC/ml	< 10² UFC/ml
Recherche et dénombrement des entérobactéries dans 1 ml (Gélose VRBG 37° 24H)	< 10 UFC/ml	< 10 UFC/ml	< 10² UFC/ml
Recherche de <i>Escherichia Coli</i> (Milieu Rapid <i>E. coli</i> 44°C 24H)	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i> dans 0,1 g (Gélose Baird Parker 37°C 48H)	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE
Recherche des salmonelles dans 10 ml (EPT 37°C 3H) (RV 37°C 24H) (SS 37°C 24H) Adaption de NF V 08-052	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE

Le premier contrôle montre un taux élevé de germes aérobies mésophiles, exprimant la non-conformité, le second contrôle montre plutôt une conformité aux normes microbiologiques de la Pharmacopée française Xème édition relatives aux préparations pour administration orale contenant des matières premières **[Annexes 6 et 7]**.

3.2 RESULTATS DE LA RECHERCHE DE PESTICIDES

Le remède Elixir ne contient aucun pesticide selon la pharmacopée VIème édition. Cependant, la méthode utilisée a permis de mettre en évidence les substances suivantes **[Annexe 8]**:

Tableau XI: Substances retrouvées dans la préparation ELIXIR

Famille chimique	Substance chimique
Huiles essentielles	Menthol, Eugénol, Caryophyllène
Sesquiterpènes	Humulène
Triterpénoïdes	Lupéol, lupényl acétate, alpha-amirenol
Stérols	stigmastérol, Estradiol-3-dioxy, gamma-Sitostérol
acides gras	Ethyloléate, acide stéarique-éthylester, acide myristique-éthylester, acide palmitique-éthylester, acide caprique-éthylester
Coumarines	Coumarine
Lactones	Picrotoxine
Phtalates	Mono(isobutyl)phthalate

3.3 RESULTATS DE LA RECHERCHE DES AFLATOXINES ET OCHRATOXINE A

Les mycotoxines détectées sont renseignées dans le tableau suivant :

Tableau XII : Teneur en mycotoxines

Temps de rétention	Nom du Composé	Concentration (µg/l)	Aflatoxines totales (µg/l)
6.820	Ochratoxine A	0,55	
Pas de pic détecté	Aflatoxine G-2	N.D.	
9.802	Aflatoxine G-1	<L.Q.	1,634
10.967	Aflatoxine B-2	0,2543	
14.138	Aflatoxine B-1	1,3791	

N.D.= Non détecté L.Q.= Limite de quantification

Sachant que 1l de « ELIXIR » a pour masse m=0,996 kg, les conversions des teneurs obtenues seront les suivantes :

- Ochratoxine A : 0,55 µg/kg
- Aflatoxines totales : 1,64 µg/kg
- Aflatoxines B1 : 1,38 µg/kg

La teneur en ochratoxine A est inférieure à la limite maximale recommandé par le Comité mixte FAO/OMS des experts en additifs alimentaires (JEFCA) qui est de 15 µg/kg.

Les teneurs en AFB1 et AF totales obtenue sont inférieures à celles recommandée par le JEFCA (5 µg/kg ; 10µg/kg respectivement).

3.4 RESULTATS DE LA RECHERCHE DE METAUX LOURDS

Tableau XIII : Résultats de la recherche des métaux lourds

METAUX	Résultats
Arsenic (As)	(-)
Cadmium (Cd)	(-)
Cuivre (Cu)	(-)
Mercure (Hg)	(-)
Plomb (Pb)	(-)

(+) : présence de coloration

(-) : absence de coloration

Il n'a pas été retrouvé de métaux lourds dans la préparation **[Annexe9]**.

4 TOXICITE AIGUE DE LA PREPARATION

Aucun signe de toxicité aiguë suivant n'a été observé ni dans le lot témoin, ni dans le lot essai à 5000 mg/kg pc :

- Apathie
- Excitation
- Troubles de la respiration
- Toilettage excessif
- Refus de la nourriture
- Refus de la boisson
- Saignement buccal
- Contorsion
- Coma
- Diarrhée
- Tremblement
- Convulsion.

Aucun mort n'a été observé au cours de l'expérimentation jusqu'à la dose de 5000 mg/kg pc.

Tableau XIV : Classification et étiquetage selon le niveau de toxicité aiguë

	Catégorie 1 [0-5[Catégorie 2 [5-50[Catégorie 3 [50-300[Catégorie 4 [300-2000[Catégorie 5 [2000-5000[
symbole	Tête de mort sur deux tibias	Tête de mort sur deux tibias	Tête de mort sur deux tibias	Point d'exclamation	<i>Pas de symbole</i>
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Danger	Attention	Attention
Oral	Mortel en cas d'ingestion	Mortel en cas d'ingestion	Toxique en cas d'ingestion	Nocif en cas d'ingestion	Peut être nocif en cas d'ingestion

Selon la classification du SGH, on pourrait dire que le remède est non-classé parmi les produits toxiques ou presque pas toxique (Procédure SGH en **annexe 8**).

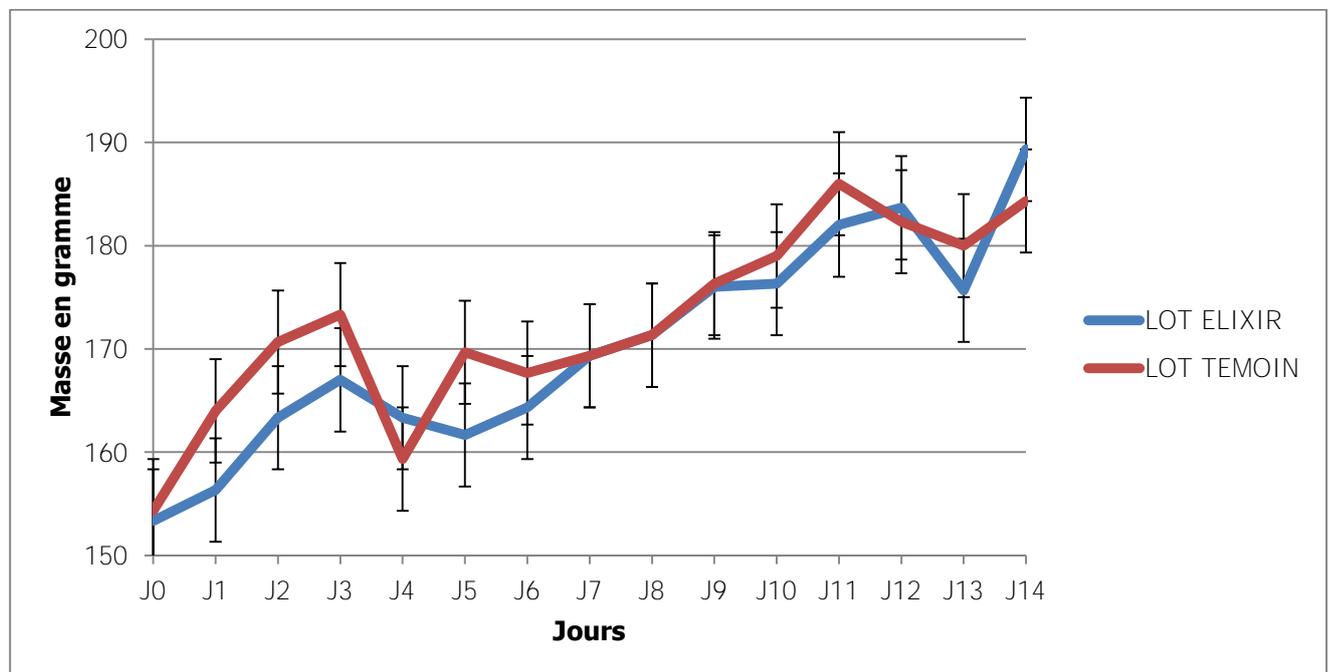


Figure 22 : Evolution du poids moyen des rats à la dose de 5000mg/kg de J0 à J14

Tableau XV: Variation pondérale des rats à la dose de 5000 mg/kg de ELIXIR

Produits administrés	Masse moyenne des animaux (g)		Variation	test de Wilcoxon
	J0	J14		
Sérum physiologique	154,33	184,33	30	p=0,002
ELIXIR 5000 mg/kg	153,33	189,33	36	p=0,046
test de Wilcoxon	p=0,30			

La différence observée entre les 2 lots n'est pas significative au risque 5%.

DISCUSSION

1 ENQUETE ETHNOPHARMACOLOGIQUE

L'aspect socio-anthropologique a révélé que le concepteur du remède est un praticien traditionnel ayant acquis ses connaissances de ses propres recherches.

Aussi, l'enquête a-t-elle révélé que le mode de préparation le plus utilisé pour extraire les constituants des différentes plantes est la décoction. Ceci concorde avec des études qui ont montré que la décoction était le mode de préparation le plus utilisé **[43-46]**. La décoction est une opération qui consiste à extraire les principes actifs d'une substance par action d'un liquide porté à ébullition. Selon le tradipraticien, cette technique est utilisée pour extraire la majorité des constituants de la plante. Cette assertion est également confirmée par GUEDE GUINAN et al **[47]**.

2 ACTIVITE ANALGESIQUE

Par ces tests, notre étude vise à vérifier l'activité analgésique du remède « ELIXIR ».

Le test de contorsions abdominales est un test d'orientation et de grande sensibilité alors que le test d'irritation de la patte du rat est un test de confirmation moins sensible, mais plus spécifique.

2.1 EFFET DE LA PREPARATION SUR LES CONTORSIONS DES DOSES DE 100 A 400 mg/kg pc

Les résultats de nos travaux expérimentaux permettent de confirmer que le remède ELIXIR exerce une activité analgésique vis-à-vis de la douleur aiguë provoquée par l'acide acétique. Aux doses testées, le remède affiche une efficacité supérieure à celle du paracétamol à 100 mg/kg.

L'analyse des moyennes de contorsion montre que le remède ELIXIR est plus efficace que le paracétamol ($p < 0.05$) durant les 10 minutes après injection intra-péritonéale d'acide acétique à 1%, avec des taux de protection allant de 52,9 à 75,8% contre 31,4% pour le paracétamol. Cette efficacité croit jusqu'à 50 minutes après injection intra-péritonéale d'acide acétique à 1%, avec des taux de protection allant de 69,5 à 90,5% contre 33,3% pour le paracétamol. De même, cette efficacité est prononcée selon que la dose diminue. Cet effet constaté pourrait s'expliquer par le fait que, les principes actifs à forte dose sont piégés, donc se libèrent lentement pour agir d'où la meilleure inhibition à 100mg/kg. Ainsi, à dose égale (100mg/kg), ELIXIR possède une efficacité 2 fois supérieure à celle du paracétamol.

Ce genre d'effet a été mis en évidence dans les travaux de Soulimani et al [48]. En effet, de façon générale, les réponses classiques se matérialisent par une courbe effet-dose avec très souvent un seuil maximum de réponse, mais pour certains extraits l'effet est tout autre, plus on augmente les doses, plus l'extrait est inefficace [48].

2.2 EFFET DE LA PREPARATION SUR LES CONTORSIONS DES DOSES DE 5.10^{-10} A 5 mg/kg pc

Aux doses allant de 5.10^{-10} à 5 mg/kg, le remède a également montré son efficacité dans la prise en charge de la douleur aiguë. Toutes les concentrations testées ont affiché une protection supérieure à celle du paracétamol ($p < 0,05$), sauf 5.10^{-8} et 5.10^{-10} mg/kg qui affichent une protection identique ($p > 0,05$). Les taux de protection vont de 44% à 88% pour ELIXIR contre 38,5% à 42,9% pour le paracétamol (100 mg/kg pc)

et 67,4% à 78,9% pour l'aspirine. Ce taux d'inhibition obtenus avec l'aspirine a également été retrouvé dans certaines études [49]. Ainsi, aux doses 20 fois plus faibles que le paracétamol, ELIXIR (5 mg/kg) montre une efficacité 2 fois supérieure à celle du paracétamol (100 mg/kg pc). Aux doses $2 \cdot 10^{12}$ fois plus faibles, ELIXIR ($5 \cdot 10^{-10}$ mg/kg) affiche la même efficacité que le paracétamol (100 mg/kg pc). Comparativement à l'aspirine (5 mg/kg pc), ELIXIR à 5 et $5 \cdot 10^{-2}$ mg/kg pc possèdent une efficacité supérieure. Aux doses 10.000 à 1.000.000 de fois plus faibles, le remède possède la même efficacité que l'aspirine (5 mg/kg pc). Contrairement aux doses de 100 à 400 mg/kg, les taux de protection augmentent avec la dose. Cette efficacité des doses faibles s'expliquerait par des principes actifs non piégés, libres, donc aptes à agir.

Ces effets observés pourraient avoir un intérêt thérapeutique important dans la mesure où, les principaux médicaments de la médecine moderne utilisés pour la douleur sont dosés dans l'ordre du milligramme. Obtenir un remède, dont les concentrations efficaces sont dans l'ordre du microgramme ou encore du nanogramme, exprime un grand intérêt thérapeutique.

Les effets observés de « ELIXIR » pourraient se justifier par la présence des plantes *Alstonia boonei* [50] et *Ocimum basilicum* [51] pour lesquelles une inhibition significative des contorsions a été observée dans certains travaux.

L'acide acétique met en jeu les mécanismes périphériques de la douleur. Il déclenche la libération de nombreux médiateurs chimiques impliqués dans la douleur tels que l'histamine, les prostaglandines (PGE2 et PGE_α), la sérotonine, la bradykinine [52]. Ces médiateurs ont été mis en

évidence en grande quantité dans les exsudats péritonéaux de rongeurs après injection d'acide acétique **[53]**.

Ainsi l'effet analgésique significatif du remède « ELIXIR » serait lié à une inhibition de la libération des médiateurs impliqués dans la douleur périphérique.

2.3 TEST AU FORMALDÉHYDE

Ce test a pour objectif d'identifier la phase de la douleur préférentiellement inhibée par ELIXIR, phase neurogène de la douleur ou phase inflammatoire.

Les substances de référence utilisées ont été le tramadol comme inhibiteur des deux phases, le kétoprofène et l'aspirine des inhibiteurs non sélectifs de la COX (Cyclo-oxygénase) comme inhibiteurs préférentiels de la deuxième phase.

Ainsi, au niveau du léchage, l'inhibition pratiquement exclusive de la deuxième phase par le remède ELIXIR indique un effet anti-inflammatoire. Cet effet anti-inflammatoire est plus important à 5 mg/kg qu'à 50 mg/kg pc. De même, à une dose 20 fois inférieure (5 mg/kg pc), le remède a une efficacité supérieure ou égale aux anti-inflammatoires de référence utilisés (100 mg/kg).

Au vu de ce qui précède, l'inhibition de la douleur pourrait être liée à un effet périphérique (ou anti-inflammatoire). De plus, la non-inhibition de la phase neurogène (première phase) signifierait que l'effet analgésique du

remède ne fait pas intervenir les morphiniques, par conséquent le remède **ELIXIR n'entraîne pas de dépendance.**

Ces effets constatés peuvent être liés à la présence de différentes plantes pour lesquelles des activités anti-inflammatoires ont été signalées notamment sur *Alstonia boonei* [50], *Eugenia caryophyllata* [54] et *Ocimum basilicum* [51] et *Petroselinum crispum* [55].

Le test au formol est un modèle fréquemment utilisé de la douleur clinique dans laquelle la nociception survient en deux phases [39-40]. La première phase commence immédiatement après l'injection du formol et continue jusqu'à 5 min, puis semble diminuer. La seconde phase est marquée par un niveau élevé de la douleur survenant entre 15-20 min après injection et se poursuit jusqu'à environ 60min. Ainsi, la première phase semblerait être liée à une stimulation chimique directe des nocicepteurs dans la patte produisant une douleur neurogénique, alors que la deuxième phase reflèterait le processus inflammatoire et au moins dans une certaine mesure, la sensibilisation des neurones nociceptifs centraux [56-57]. De même, d'autres auteurs rajoutent que la deuxième phase est induite par la combinaison de la sensibilisation périphérique et centrale [40 ; 58]. Les médicaments ayant une activité dite centrale (opioïdes) inhibent les deux phases, tandis que ceux agissant sur la périphérie (anti-inflammatoire) inhibent principalement la deuxième phase [59-62].

Au total, par ces résultats, on pourrait dire que « Elixir » possède un effet analgésique anti-inflammatoire.

3 TEST D'ÉVALUATION DE LA QUALITE

3.1 CONTROLE MICROBIOLOGIQUE

La présence des germes mésophiles aérobies totales au-delà de la limite maximale dans tous les échantillons analysés du premier lot de fabrication traduit que ces derniers sont inacceptables du point de vue microbiologique et impropres à la consommation humaine. Cette non-conformité laisse supposer des failles en matière d'hygiène dans la chaîne de production du remède. Le lavage des feuilles récoltées par le tradipraticien serait probablement déficient ou mal adapté pour assurer une décontamination complète. De plus, il y a lieu de s'interroger sur l'environnement où est séché le matériel végétal, sur son nettoyage et si les précautions sont bien prises pour éviter qu'au cours du broyage et du conditionnement, les micro-organismes ne souillent le produit final. **Les tradipraticiens n'ont en général pas de notion de bonne pratique de fabrication.**

Ces germes mésophiles **ne sont pas dangereux pour l'homme, mais** rabaisse la qualité marchande du remède ELIXIR.

La seconde analyse microbiologique **n'a révélé aucune** faille hygiénique. **L'amélioration de l'hygiène,** puis la fabrication du remède juste après l'étape de séchage ont permis d'obtenir une solution aux normes microbiologiques de la pharmacopée française Xème édition.

3.2 RECHERCHE DES PESTICIDES

La recherche n'a pas décelé la présence de pesticides. On pourrait ainsi dire que la cueillette des feuilles se fait en pleine forêt. Cette absence de pesticide dans le remède revêt une grande importance. En effet il a été **montré que les résidus de pesticides peuvent être à l'origine de** problèmes de santé et entraîner des troubles de la reproduction, de croissance et du système nerveux **[63]**. Une toxicité neurologique aiguë, un dysfonctionnement des systèmes immunitaires, endocriniens ont été également rapportés **[64-65]**. Cependant, nous avons observé la présence des deux substances, notamment le Mono-isobutylphtalate (MIBP) et la picrotoxine qui ont attiré notre attention. En effet, la toxicité des phtalates **sur l'organisme est un fait suspecté et examiné depuis de** nombreuses années. En se basant à la fois sur les modèles animaux **expérimentaux ainsi que sur les études épidémiologiques chez l'Homme,** un grand nombre d'équipes ont démontré les effets délétères de ces composés dans différents organes, notamment le foie, la thyroïde, le pancréas **ainsi que l'appareil reproducteur [66-76]**. Par ailleurs, le MIBP est le métabolite de certains phtalate, notamment le Diisobutylphtalate, qui est un plastifiant capable de rendre souple une matière plastique. Ceci **laisse supposer qu'il proviendrait soit de l'altération d'un récipient** plastique utilisé au cours de la préparation, **soit de l'altération du** conditionnement.

La picrotoxine a, quant à elle, été extraite de la graine de *Anarmita cocculus*. Cette plante est utilisée depuis longtemps en médecine ayurvédique comme analgésique, anti-inflammatoire et antispasmodique **[77]**. Elle est également utilisée dans les affections neurologiques, nerveuses, dans la douleur à type de dysménorrhée, migraine, céphalées,

épigastralgie et douleurs coliques. **[78-79]**. Cependant, la substance possède un effet convulsivant et mortel dans certains cas **[80-81]**

3.3 RECHERCHE DES METAUX LOURDS

La recherche n'a pas décelé de métaux lourds. L'absence de métaux lourds dans la composition d'Elixir, permet de confirmer que la culture des plantes se fait à l'état sauvage loin des zones industrielles, minières et rocheuses, sans l'usage d'engrais ou de pesticides.

Les métaux lourds sont présents naturellement dans les roches et sont libérés lors de l'altération de celles-ci pour constituer le fond géochimique **[82]**. La concentration naturelle de ces métaux lourds dans les sols varie selon la nature de la roche, sa localisation et son âge. Cependant, la source majeure de contamination est d'origine anthropique. Les principaux types de pollutions anthropiques responsables de l'augmentation des flux de métaux, sont la pollution atmosphérique (rejets urbains et industriels) **[83]**, la pollution liée aux activités agricoles **[84]** et la pollution industrielle **[85]**.

De plus, certaines pratiques agricoles notamment l'utilisation d'engrais, de composts et de boues de station d'épuration sont à l'origine de l'introduction de métaux lourds dans le sol. Ces produits, destinés à améliorer les propriétés physico-chimiques du sol, sont souvent plus riches en métaux lourds que le sol lui-même **[84]**.

Les déchets miniers et les terrils industriels sont une source particulièrement importante de pollution par le zinc, le plomb et le cadmium.

Quant à l'arsenic, ses pollutions sont fréquentes dans les zones minières [86] où il peut venir renforcer la toxicité d'autres contaminants (mercure autour des anciennes mines de mercure par exemple [87]).

3.4 RECHERCHE DES MYCOTOXINES (AFLATOXINES ET OCHRATOXINE A)

Nos recherches ont décelé la présence de mycotoxines dans le remède. Cette mise en évidence de mycotoxines dans les échantillons analysés revêt d'une grande importance. En effet les mycotoxines peuvent être à l'origine de maladies graves chez l'homme [88-89]. Les mycotoxines, en particulier les aflatoxines et l'Ochratoxine A, sont les contaminants naturels très souvent rencontrés sur les céréales, fruits et légumes secs, graines, noix et épices [89-90]. La réglementation tend à trouver des procédés pour limiter leur quantité dans l'alimentation en raison de leur présence indéniable et de l'absence de procédés de décontamination officiels [91]. Leur teneur limite varie selon l'aliment, l'individu qui l'ingère et le pays. Ceci rend difficile l'estimation de limite maximale nuisible [89 ; 92].

Ainsi dans le cas des Aflatoxines, selon l'union européenne, la plus faible teneur maximale en aflatoxine totale autorisée en alimentation humaine est de 4µg/kg) [89 ; 93 ; 94], or le remède contient 1,64µg d'aflatoxine /kg de ELIXIR en considérant que 1l de « ELIXIR » correspond à 0,996 kg. De plus, le remède contient des épices que sont le basilic (*Ocimum basilicum*), le girofle (*Eugenia caryophyllata*) et le persil (*Petroselinum crispum*) qui sont susceptibles d'introduire les aflatoxines [94]. Dans ce cas de figure, la Commission européenne recommande une teneur maximale de 5 µg/kg pour l'AFB1 et 10 µg/kg pour la somme Aflatoxine B

et G pour les préparations contenant ces épices **[89]**. Le remède contient 1,38µg/kg AFB1 et 1,64µg/kg d'**aflatoxines** totales. Cela signifie que la teneur en aflatoxine ne constitue pas un risque.

Cependant la dose maximale recommandée par le Comité mixte FAO/OMS des experts en additifs alimentaires (JECFA) est de 1 ng/kg de pc par jour afin de limiter les effets néfastes au long cours **[93]**. Ainsi sur la base de la posologie usuelle (45 ml/jour), la teneur en aflatoxines (1,64 µg/l) le sujet de 70 kg ingère 73,5 ng, **d'où** la dose administrée par jour est de 1,05 ng/kg pc en cas de douleur.

En ce qui concerne l'Ochratoxine A, la Commission européenne recommande une teneur maximale de 15 µg/kg de préparation contenant ces épices, or le remède contient 0,55 µg/kg. De plus la dose journalière recommandée par le JECFA étant de 14µg/kg pc **[89 ; 93 ; 94]**, la posologie de « ELIXIR » ne donne **qu'une** dose de 0,35ng/kg de pc pour un sujet de 70 kg. Cette dose étant 39600 fois inférieure à la limite est **sans incidence sur l'organisme.**

Les résultats sur la recherche des mycotoxines ramènent sur la nécessité **d'inculquer les** Bonnes pratiques de fabrications et de stockage aux tradipraticiens.

4 EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE

La non-toxicité est un élément très important surtout pour un phytomédicament devant être administré quotidiennement. **Aucun rongeur n'a manifesté de** signe clinique de toxicité lors de notre étude.

Selon la classification SGH, le paracétamol et l'aspirine sont classés « catégorie 4 » **[95-96]** alors que le remède ELIXIR est non classé. Ceci garantit **une sécurité d'emploi avec le remède**. Ainsi le remède « ELIXIR » dont la concentration (3,7 mg/kg pc) est **1365 inférieure à celle de la solution d'essai (5000mg/kg pc)** ne renfermerait pas de substance de toxicité aiguë selon la norme SGH.

L'étude de la toxicité aiguë doit être complétée **par l'étude anatomopathologique** des organes des rongeurs utilisés comme recommandé par **l'OCDE**, mais **nous n'avons pas pu** la réaliser. De plus une étude de la toxicité subaiguë doit être envisagée pour compléter **l'évaluation de la toxicité aiguë**.

CONCLUSION

Notre étude a consisté à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la qualité d'une préparation à base de plantes « ELIXIR » indiquée dans la prise en charge de la douleur en médecine traditionnelle afin de constituer des données scientifiques pouvant garantir sa fiabilité au consommateur. Ce remède est composé de plusieurs plantes dont *Alstonia boonei*, *Eugenia caryophyllata*, *Ocimum basilicum* et *Petroselinum crispum*. Au total, les indications de « ELIXIR » en tant qu'analgésique sont justifiées. Le remède « ELIXIR » à des doses décroissantes allant jusqu'à $5 \cdot 10^{-10}$ mg/kg possède une efficacité analgésique deux à trois fois supérieure à celle du paracétamol 100 mg/kg. Il n'y a pas eu d'inhibition à la phase neurogène de la douleur par le remède, ce qui plaide en faveur d'une inhibition de la douleur ne faisant pas intervenir les récepteurs morphiniques. Par contre il a été observé une inhibition de la douleur à la phase inflammatoire par le remède « ELIXIR » à 5 mg/kg deux fois supérieure à celle du kétoprofène 100 mg/kg. Ainsi le remède « ELIXIR » aurait un effet analgésique non morphinique et anti-inflammatoire.

Quant à sa qualité le remède est conforme aux normes microbiologiques de la Pharmacopée Française, ne contient pas de pesticides, ni de métaux lourds. Il contient des aflatoxines et de l'ochratoxine A à des teneurs inférieures aux valeurs limites recommandées par le Comité mixte d'Expert FAO/OMS. Selon le Système Général Harmonisé de Classification et d'Etiquetage des Produits chimiques utilisé comme référence dans notre étude, le remède « ELIXIR » serait dépourvu de substances de toxicité aiguë.

Ce remède devrait faire l'objet d'étude plus approfondie afin de mettre à la disposition de la population ivoirienne un remède d'efficacité,

d'innocuité et de qualité garantie, contribuant ainsi à valoriser le savoir-faire et l'exercice de la profession des tradipraticiens de Côte d'Ivoire.

PERSPECTIVES

Au terme de notre étude, nous proposons :

1. Une étude de la toxicité subaiguë et chronique **d'Elixir pour s'assurer des effets en cas d'utilisation prolongée.**
2. Une étude approfondie de la qualité telle que recommandée par la pharmacopée européenne à travers les tests de pureté, de stabilité, des endotoxines bactériennes et les cendres totales et insolubles **dans l'acide chlorhydrique.**
3. Une reformulation de la préparation du tradipraticien par la mise en place de forme galéniques telles que les gélules, comprimés ou sirop qui peuvent se conserver beaucoup plus longtemps que les décoctés.
4. Une standardisation de la préparation.
5. Une étude comparative des effets de chacune des plantes motrices **afin de s'assurer de la synergie d'action ou de la prépondérance d'action.**

RECOMMANDATIONS

Nous suggérons :

AUX AUTORITES UNIVERSITAIRES ET ACADEMIQUES

- ✓ Une subvention financière pour faciliter l'évaluation des activités des médicaments traditionnels améliorés.

AUX AUTORITES SANITAIRES

- ✓ La formation des praticiens de la médecine traditionnelle sur les Bonnes Pratiques de Fabrication.
- ✓ La nécessité de multiplier ce type d'étude.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Kroa E.** Evaluation de l'efficacité du traitement traditionnel de l'accès simple du paludisme à *Plasmodium falciparum* à Agnafoutou, département d'Agnibilékrou. Thèse Med : UFR des Sciences Médicales, Abidjan :2000. 105p.
- 2- Bannermann R.** Traditional Medicine and Health Care Coverage: The Role of Traditional Medicine in Primary Health Care. World Health Organization, Geneva; 1983. 318-327.
- 3- Sofowora A.** Medicinal plants and traditional medicine in Africa. 2nd ed. Ibadan, Nigeria: Spectrum Books Limited ; 1993. 289p.
- 4- World Health Assembly.** Traditional medicine: Resolution WHA 56.1 [En ligne]. [Consulté le 4 février 2014] « http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/ea56r31.pdf ».
- 5- World Health Assembly.** Traditional medicine: Resolution WHA 62.13 [En ligne]. [Consulté le 4 février 2014]. « http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_R13-en.pdf ».
- 6- Organisation mondiale de la Santé (OMS).** Les soins de santé primaires : Rapport de la conférence internationale sur les soins de santé primaires. Alma-Ata (URSS) : OMS ; 1978. 88p.
- 7- World Health Organization (WHO).** National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines. Report of a WHO global survey World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2005. 156p.

- 8- Xinhua News Agency.** Deadly counterfeit diabetes drugs found outside China's Xinjiang.[En ligne]. [Consulté le 4 février 2014]: «http://china.org.cn/health/2009-02/04/content_17220782.htm» .
- 9- Société Tunisienne de médecine interne.** Douleurs et cultures ou les Voix de la douleur. Mohamed Salah Ben. [En ligne]. [consulté le 6 Mai 2014] « <http://www.stmi.org.tn/docs/VIII%20congres/douleur/HTML/douleuretcult.htm> ».
- 10- Simon N, Alland M, Brun-Ney D et al.** Le traitement médicamenteux de la douleur de l'adulte dans un service d'accueil et d'urgence. - IIIe Conférence de Consensus en Médecine d'Urgence, RéanUrg, 1993 ; 2 :321-327.
- 11- OMS.** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Genève : OMS ; 2000. 79p
- 12- Sofowora A.** Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. : Karthala, 2010. 378p
- 13- OMS.** Médecine traditionnelle : des textes anciens aux nouveaux médicaments [En ligne]. [Consulté le 4 Février 2014]. « <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/8/12-020812/fr/> ».

- 14- OMS** : Rapport de situation sur la décennie de la médecine traditionnelle dans la région africaine 2001-2010. Yamoussoukro, Côte d'Ivoire. 2011. 17p.
- 15- Traoré M, Diallo A, Nikièma JB et al.** Activité antiplasmodiale *In Vitro et In Vivo* du 'Saye', un remède à base plantes utilisé par la médecine traditionnelle au Burkina Faso. *Phytotherapy Research*. 2008 ; 550-551.
- 16- Bénait-Vical F, Valentin A, Da B et al.** Le N'Dribala (*Cochlospermum planchonii*) contre la chloroquine pour le traitement du paludisme à *plasmodium falciparum* non compliqué. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003; 89(1) :111-114.
- 17- Ratsimamanga SU.** *Eugenia jambolana* : Madagascar, Institut malgache de Recherche appliquée, Antananarivo[En ligne]. [consulté le 6 Mai 2014]
«http://ssc.undp.org/uploads/media/Eugenia_jambolana_Madagascar.pdf».
- 18- Jayasuriya D.** The regulation of medicinal plants - a preliminary review of selected aspects of national legislation. Unpublished Report.
- 19- DeSmet P.** Should herbal medicine-like products be licensed as medicines? *British Medical Journal* 1995; 310:1023-1024.
- 20- OMS.** Résolution AFR/RL50/R35, Outils pour l'institutionnalisation de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé de la région

africaine de l'OMS. Ouagadougou : Organisation Mondiale de la Santé. 2000.

- 21- Amari A, Kablan B, Pabst J.** Enregistrement des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle en Côte d'Ivoire : enjeux et stratégie. Journal des Sciences Pharmaceutique et biologique. 2009 ; 10(1) : 87-90.
- 22- OMS.** Médecine traditionnelle. Aide-mémoire n°134. [En ligne]. [consulté le 4 Février 2014].
« <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/fr/> ».
- 23- Bode M.** Taking Traditional Knowledge to the Market: The Commoditization of Indian Medicine. Anthropology & Medicine 2006 ; 13(3) : 225–236
- 24- Scidev.** Place de la médecine traditionnelle dans le système de santé : Faits et chiffre [En ligne]. [Consulté le 4 Février 2014].
« <http://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/maladie/article-de-fond/place-de-la-m-decine-traditionnelle-dans-le-syst-me-de-sant-faits-et-chiffres.html> ».
- 25- International Association for the Study of Pain (IASP).** Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Pain. 1979 ; 6 : 249-252.
- 26- Institut Upsa de la douleur.** Mécanisme de la douleur.[En ligne]. [Consulté le 10 janvier 2014]

« [http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-126/Mecanismes de la douleur.igwsh](http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-126/Mecanismes%20de%20la%20douleur.igwsh) ».

27- Serrie A, Thurel C. Douleur en pratique quotidienne : Diagnostic et traitement. Rueil-Malmaison [France]: 2^eed. Arnette. 2002.655p.

28- Timour Q. Odonto-pharmacologie clinique: thérapeutique et urgence médicale en pratique quotidienne. Rueil-Malmaison [France]: Ed. Cdp; 1999. 279p.

29- OMS. Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs. Rapport technique 804, Genève 1990.

30- Stora D. Pharmacologie B.P. Rueil-Malmaison [France]: Ed. Porphyre/Wolters Kluwer; 2010. 425p.

31- Douleurs Sans Frontières. Encyclopédie de la douleur[En ligne]. [consulté le 6 Mai 2014]

« <http://www.douleurs.org/encyclopedie-de-la-douleur/antalgiques-i-ii-iii-encyclopedie/> »

32- Rhumato.info. Classification des antalgique selon l'OMS. [En ligne]. [Consulté le 6 Mai 2014]« <http://www.rhumato.info/docs/Classification%20des%20antalgiques%20selon%20l'OMS.pdf> ».

- 33- WHO (World Health Organization).** Guidelines for clinical study of traditional medicines in the WHO African Region. WHO Regional Office for Africa, Brazzaville (AFR/TRM/04.04), 2004.
- 34- WHO (World Health Organization):** Guidelines for documenting data on ethnomedical evidence in Guidelines for Clinical Study of Traditional Medicines in the WHO African Region. WHO Regional Office for Africa, Brazzaville (AFR/TRM/04.04), 2004.
- 35- UNESCO.** Rapport du CIB sur les systèmes de la médecine traditionnelle et leurs implications éthiques [en ligne]. Paris, 8 février 2013. [consulté en avril 2014] Disponible sur : « <http://unesdoc.unesco.org/images/0021/002174/217457f.pdf> ».
- 36- Fleurentin J.** Ethics, regulations and development: new perspectives in ethnopharmacology for the next decade. *Curare*. 2003; 26(3): 201-212.
- 37- Koster R, Anderson M, De Beer.** Acetic acid form analgesic screening. Federation proceedings. 1959; 18: 412-417.
- 38- Collier H, Dinneen L, Johnson C et al.** The abdominal contraction response and its suppression by antinoceptive drugs in the mouse. *British journal of pharmacology and chemotherapy*. 1968; 32: 295-310.
- 39- Dubuisson D, Dennis, S.** The formalin test: A quantitative study of the analgesic effect of morphine, meperidin, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*. 1977; 4 : 161-174.

- 40- Tjølen A, Berge O, Hunskaar S et al.** The formalin test: An evaluation of the method. *Pain*. 1992; 51 : 5-17.
- 41- Chaussin C, Bizot M.** Travaux pratiques de Chimie Analytique Minérale 5^{ème} édition. Paris : Dunod, 1968. 202p
- 42- Organization for Economic Co-operation and Development.** Essai n° 423: Toxicité orale aiguë - Méthode par classe de toxicité aiguë. Paris: OECD Publishing; 2002. 14p.
- 43- N'Guessan K, Kouadio K, Kouamé N.** Plantes emménagogues utilisées en médecine traditionnelle par les peuples abbey et krobou d'Agboville (Côte-D'Ivoire). *Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaines*. 2006. 14 : 137-158.
- 44- Benkhniq O, Zidane L, Fadli M, et al.** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Botanica Barcelona*. 2011. 53: 191-216.
- 45- Sangaré M, Sina H, Dougnon J, et al.** Etude ethnobotanique des plantes hépatotropes et de l'usage traditionnel de *Gomphrena celosioides* Mart. (Amaranthaceae) au Bénin. *International Journal of biological and chemical Sciences*. 2012 ; 6(6) : 5008-5021.
- 46- Radji R, Kokou K.** Classification et valeurs thérapeutiques des plantes ornementales du Togo, *VertigO - la revue électronique en sciences de l'environnement* [En ligne], Volume 13 Numéro

3 | décembre 2013, mis en ligne le 30 décembre 2013, [consulté le 12 novembre 2014]. URL : <http://vertigo.revues.org/14519> ; DOI : 10.4000/vertigo.14519.

- 47- Guédé-Guinan, Vangah-Mandah M, Bonga GM et al.** Activité antimicrobienne d'un extrait végétal contre les germes opportunistes au cours du SIDA. *Revue Médicale et Pharmaceutique Africaine*. 1995 ; 9 (1): 13-9.
- 48- Soulimani, Fleurentin J, Mortier F, et al.** Neutrotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse.(1990) *Planta Medica*. 1991 ; 57(2) : 105-109.
- 49- Ior L, Otimenyin S, Umar M.** Anti-Inflammatory and Analgesic activities of the ethanolic extract of the leaf of *Syzygium guineense* in Rats and Mice. *Journal of Pharmacy*.2012; 2(4): 33-36.
- 50- Olajide A, Awe O,Makinde M et al.** Studies on the anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties of *Alstonia boonei* stem bark. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000, 71 :179-186.
- 51- Medeiros A, Sherlley A, Figueiredo A et al.** Chemical composition, acute toxicity and antinociceptive activity of the essential oil of a plant breeding cultivar of basil (*Ocimum basilicum* L.). *Planta Medica*. 2011;77 : 825-829.

- 52- Amresh G, Freddy G, Singh P et al.** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Cissampelos pareira* roots in rats. *Journal of Ethnopharmacology*.2006; 110 : 526-531
- 53- Dereadt R, Jougney S, Benzoni J et al.** release of prostaglandines E and F in algogenic reaction and its inhibition. *European Journal of Pharmacology*. 1980; 61: 17-24.
- 54- Öztürk A, Özbek H.** The anti-inflammatory activity of *Eugenia caryophyllata* essential oil an animal model of antiinflammatory activity. **European Journal of General Medicine**. 2005; 2(4):159-163.
- 55- Bahmani M, Shirzad H, Majlesi M et al.** A review study on analgesic applications of Iranian medicinal plants. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*.2014; 7(Suppl 1): S43-S53
- 56- Coderre T, Vacarino A,Melzack R.** Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Research*. 1990; 535: 155-158.
- 57- Coderre TJ, Melzack R.** The contribution of excitatory acids to central sensitization and persistent nociception after formalin test-induced tissue injury. *Journal of Neuroscience*. 1992; 12: 3665-3670.
- 58- Hunskar, Hole.** The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*. 1987; 30: 103-114.

- 59- Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H et al.** Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*. 1989; 38: 347-52.
- 60- Chen Y, Tsai H, Wu T.** Anti-inflammatory and analgesic activity from roots of *Angelica pubescens*. *PlantaMedica*. 1995; 61: 2-8.
- 61- Elisabetsky E, Amadol TA, Albuquerque R et al.** Analgesic activity of *Psychotriacolorata* (Wild, ex R. and S.) Muell. *Arg. Alkaloids. Journal of ethnopharmacology*. 1995; 48: 77-83.
- 62- Santos A, FilhoV, Niero R et al.** Analysis of the mechanisms underlying the nociceptive effect of the extract of plants from the genus *Phyllanthus*. *General pharmacology*. 1995 ; 26(7): 14499-1506.
- 63- Rekha, Naik S, Prasad R.** Pesticide residue in organic and conventional food-risk analysis. *Journal of chemical Health and Safety*. 2006; 13:12-19.
- 64- Meyer A, Chrisman J, Costa-Moreira J et al.** Inappropriateness of prostate cancer screening by PSA in young Algerian farmers. *Environnemental research*. 2003; 93:264-271.
- 65- Sánchez-Peña L, Reyes B, López-Carillo L et al.** Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004 ; 196 : 108-113.

- 66- Lake B, Gangolli S, Grasso P, Lloyd A.** Studies on the hepatic effects of orally administered di-2-ethylhexylphthalate in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1975; **32** :355-367.
- 67- Reddy J, Moody D, Azarnoff D, Rao M.** Di-(2-ethylhexyl)phthalate: an industrial plasticizer induces hypolipidemia and enhances hepatic catalase and carnitine acetyltransferase activities in rat and mice. *Life Sciences*. 1976; 18: 941-945.
- 68- Short R, Robinson E, Lington A et al.** Metabolic and peroxisome proliferation studies with di(2-ethylhexyl)phthalate in rats and monkeys. *Toxicological and Industrial Health* 1987; **3**: 185-195.
- 69- Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M et al.** Subchronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicological Sciences* 1998; **42**: 49-56
- 70- Hinton R, Mitchell F, Mann A et al.** Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environmental Health Perspective*. 1986; **70**: 195-210
- 71- O'Connor J, Frame S, Ladics G.** Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying steroid biosynthesis inhibitors and thyroid modulators. *Toxicological Sciences*. 2002; **69**: 79-91.

- 72- Huang P, Kuo P, Guo Y et al.** Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Human Reproduction*. 2007; **22**: 2715-2722.
- 73- Meeker J, Calafat A and Hauser R.** Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environmental Health Perspective*. 2007; **115**: 1029-1034.
- 74- Krishnan K, Gagné M.** Toxicité des phtalates. *Bulletin de veille scientifique*. 2009 ; 9 : 14-15.
- 75- Institut National de Recherche et de la Sécurité (INRS).** Document pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction : Phtalate de diisobutyle [en ligne]. [Consulté le 20 janvier 2015]:
« <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/Base-Demeter/demeter-CAS.html> ».
- 76- James Brice.** Plus de diabète chez les sujets [en ligne]. [Consulté le 23 mars 2016]. « <http://français.medscape.com/voirarticle/3385325> ».
- 77- Complément alimentaire.** Le coque du levant [en ligne]. [Consulté le 15 décembre 2014] : « <http://www.complements-alimentaires.co/coque-du-levant/> ».

- 78- Homéopathie.com.** *Cocculus indicus*, un remède efficace contre les maladies neurologiques [en ligne]. [Consulté le 15 décembre 2014]: « www.homéopathie.com/traitements/cocculus-indicus.html ».
- 79- Phillips C.** *Cocculus indicus. In Materia Medica And Therapeutics: Vegetable Kingdom.* London: William Woods & Company. 1879. 342p.
- 80- Ebrahimzadeh M, Nabavi S, Nabavi S et al.** Anticonvulsivant activity of *Hypericum scabrum* L.; possible mechanism involved. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2013; 17: 2141-2144.
- 81- Les Laboratoires Homéopathiques de France.** Guide de l'homéopathie du docteur Quentin, la matière médicale : liste des médicaments [En ligne]. [Consulté le 20 décembre 2015]. « http://www.guide-homeopathie.info/la_matiere_medicale_liste_des_medicaments_064.htm ».
- 82- Bourrelier P, Berthelin J.** Contamination des sols par les éléments traces: les risques et leur gestion. Rapport n°42 de l'Académie des Sciences (France). Ed. Tec & Doc Lavoisier, Paris. 1998 ; 440p
- 83- Baize D.** Teneurs totales en éléments traces métalliques dans les sols (France). INRA Editions, Paris. 1997 ; 408p.
- 84- Robert M and Juste C.** Dynamique des éléments traces de l'écosystème sol. In Les Cahiers des Clubs CRIN. Environnement et

Ministère de l'environnement. Spéciation des métaux dans le sol. Paris: CRIN. 1999 ; 15-37

85- Godin P, Feinberg M & Ducauze C. Modelling of soil contamination by airborne lead and cadmium around several emission sources. *Environmental. pollution.* 1985; 10: 97-114.

86- Larios R, Fernández-Martínez R, Silva V et al. Arsenic contamination and speciation in surrounding waters of three old cinnabar mines. *Journal of Environmental Monitoring.* 2012; 14(2): 531-42.

87- Larios R, Fernández-Martínez R, Lehecho I et al. A methodological approach to evaluate arsenic speciation and bioaccumulation in different plant species from two highly polluted mining areas. *Science of the Total Environment.* 2012; 414: 600-607.

88- Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO). Manuel sur l'application du système de l'analyse des risques –points critiques pour leur maîtrise (HACCP) pour la prévention et le contrôle des mycotoxines. [en ligne] [consulté le 25 mars 2016]. « <http://www.fao.org/3/a-y1390f.pdf> »

89- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale : rapport final. [en

ligne].consulté le 23 mars 2016.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP-Ra-Mycotoxines2009.pdf>

90- Galtier P, Loiseau N, Oswald I et al. Toxicologie des mycotoxines : dangers et risques en alimentation humaine et animale. [MÉMOIRES 5]Bull. Acad. Vét. France — 2006 - Tome 159 - N°1 « http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/47807/AVF_2006_1_05.pdf?sequenc ».

91- FAO, OMS. Codex alimentarius: Prévention et Réduction de la Contamination des Produits de Consommation Humaine et Animale. Rome [Italie] : 1^{ère}éd. OMS. 2012. 195p.

92- Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses). Aspergillus flavus et autres moisissures productrices d'aflatoxines. [en ligne] consulté le 23 mars 2016. « <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2012sa0053Fi.pdf>. »

93- Union européenne. Règlement (CE) no 1881/2006 de la commission du 19 décembre 2006. [en ligne] consulté le 25 mars 2016. Journal officiel de l'union européenne. « http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2006.364.01.0005.01.FRA. ».

94- FAO, OMS. Discussion sur la contamination des épices par les mycotoxines. New Delhi [Inde] : FAO. 2015 ; 18p

95- Sigma-Aldrich Corporation. Fiche de données de sécurité du paracétamol. [En ligne] consulté le 20 juin 2016. « <ftp://ftp.mern.gouv.qc.ca/Public/Drf/FichesSignaletiques/MSDS/103-90-2.pdf> ».

96- Sigma-Aldrich Corporation. Fiche de données de sécurité de l'aspirine. [En ligne] consulté le 20 juin 2016. Disponible sur : « <ftp://ftp.mern.gouv.qc.ca/Public/Drf/FichesSignaletiques/MSDS/50-78-2.pdf> ».

ANNEXES

CHAPITRE 6

Dispositions financières

Art. 39.— Les ressources de l'Ordre national sont constituées :

- des cotisations des pharmaciens ;
- de la subvention de l'Etat ;
- de dons et legs.

Art. 40.— Après avis des conseils régionaux et centraux, le conseil national adopte le budget général de l'Ordre destiné à couvrir les frais d'installation et de fonctionnement des différents conseils ainsi que leurs frais communs.

Art. 41.— Le conseil national fixe les modalités du recouvrement des cotisations.

CHAPITRE 7

Dispositions finales

Art. 42.— Sont abrogées les dispositions de la loi n°60-272 du 2 septembre 1960 portant création d'un Ordre national des pharmaciens de la République de Côte d'Ivoire, à l'exception de l'alinéa 1 de son article 1.

Art. 43.— La présente loi sera publiée au *Journal officiel* de la République de Côte d'Ivoire et exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Abidjan, le 20 juillet 2015.

Alassane OUATTARA.

LOI n° 2015-536 du 20 juillet 2015 relative à l'exercice et à l'organisation de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles.

L'ASSEMBLEE NATIONALE a adopté.

LE PRESIDENT DE LA REPUBLIQUE promulgue la loi dont la teneur suit.

TITRE I

DISPOSITIONS GENERALES

CHAPITRE PREMIER

Définitions

Article 1.— Au sens de la présente loi, on entend par :

- *accoucheuse traditionnelle*, toute personne reconnue comme compétente pour prodiguer à une femme et à son nouveau-né, pendant et après l'accouchement, des soins de santé basés sur les concepts prévalant dans la société où elle vit ;
- *centre de consultation et de soin traditionnel*, tout établissement dans lequel des consultations sont effectuées, des traitements et conseils donnés en matière de médecine traditionnelle ;
- *centre de médecine traditionnelle*, tout établissement dans lequel l'ensemble de toutes les connaissances et pratiques, matérielles ou immatérielles, explicables ou non, sont utilisées pour diagnostiquer, prévenir, stabiliser ou éliminer un déséquilibre physique, mental, psychique et social, en s'appuyant exclusivement sur des expériences vécues et sur des connaissances transmises de génération en génération, oralement ou par écrit ;

- *herboriste*, toute personne qui, sur la base des connaissances acquises en médecine et en pharmacopée traditionnelles, conditionne et vend des matières premières végétales à des fins thérapeutiques ;

- *herboristerie*, tout établissement de conseil dans lequel des matières végétales, animales ou minérales sont vendues à des fins thérapeutiques ;

- *médicaments traditionnels*, tout médicament conçu et développé par un praticien de médecine traditionnelle ou un chercheur à partir des connaissances ou informations issues de la pharmacopée traditionnelle. Ce sont aussi des produits médicinaux finis et étiquetés contenant des matières végétales, animales, minérales ou leurs préparations et possédant des propriétés thérapeutiques ou prophylactiques ;

- *médecine traditionnelle*, l'ensemble de toutes les connaissances et pratiques, matérielles ou immatérielles, explicables ou non, utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer un déséquilibre physique, mental, psychique et social, en s'appuyant exclusivement sur des connaissances transmises de génération en génération, oralement ou par écrit, et sur des expériences vécues ;

- *médico-droguiste*, toute personne qui, sur la base des connaissances acquises en médecine et en pharmacopée traditionnelles, conditionne et vend des matières premières animales et/ou minérales à des fins thérapeutiques

- *naturopathe*, toute personne qui, sur la base des connaissances, n'utilise que des substances naturelles comme moyen thérapeutique ;

- *praticien de médecine traditionnelle*, toute personne reconnue par la communauté dans laquelle elle vit comme compétente pour diagnostiquer des maladies et invalidités y prévalant, dispenser des soins de santé et utilisant des méthodes et des produits traditionnels d'origine végétale, animale et/ou minérale ;

- *phytothérapeute*, toute personne qui, sur la base des connaissances acquises au sein de la famille, par révélation ou auprès d'un autre phytothérapeute, utilise les vertus des plantes médicinales pour traiter les malades ;

- *psychothérapeute*, toute personne qui soigne les troubles mentaux et établit l'équilibre spirituel à partir des plantes médicinales et de pouvoirs surnaturels ou magiques ;

- *plante médicinale*, toute plante entière ou partie de plante délivrée en l'état pour un usage thérapeutique ;

- *unité de production de médicaments traditionnels*, tout établissement dans lequel des médicaments traditionnels de qualité ou raffinés sont produits, distribués et vendus. C'est également une unité de production industrielle ou semi-industrielle qui transforme les matières premières d'origine végétale ou toute autre substance d'origine animale ou minérale en formes pharmaceutiques élaborées.

CHAPITRE 2

Objet et champ d'application

Art. 2.— La présente loi a pour objet de fixer les règles relatives à l'exercice et à l'organisation de la médecine traditionnelle.

Art. 3.— Sont soumis, aux dispositions de la présente loi, les praticiens de médecine traditionnelle, les centres de médecine traditionnelle et les unités de production de médicaments traditionnels.

TITRE II

EXERCICE DE LA MEDECINE ET DE LA PHARMACOPEE TRADITIONNELLES

Art. 4.— L'exercice de la médecine traditionnelle est reconnu en Côte d'Ivoire. Les praticiens de médecine traditionnelle sont classés dans l'une des catégories suivantes par arrêté du ministre chargé de la Santé :

- accoucheuses traditionnelles ;
- naturothérapeutes ;
- phytothérapeutes ;
- psychothérapeutes ;
- herboristes ;
- médico-droguistes.

Art. 5.— Nul ne peut exercer la médecine traditionnelle en Côte d'Ivoire et porter le titre de praticien de médecine traditionnelle, s'il n'est Ivoirien et n'a obtenu l'autorisation d'exercer.

Toutefois, des personnes de nationalité étrangère pourront bénéficier d'une autorisation d'exercice de la médecine traditionnelle conformément aux traités et accords inter-Etats en la matière.

Art. 6.— La demande d'autorisation d'exercice de la médecine traditionnelle est adressée au ministre chargé de la Santé.

Art. 7.— L'autorisation d'exercice de la médecine traditionnelle est délivrée par le ministre chargé de la Santé. Cette autorisation est personnelle, incessible et révocable.

Art. 8.— L'autorisation d'exercice de la médecine traditionnelle étant délivrée pour un nombre précis de pathologies, l'extension de cette autorisation à d'autres pathologies est soumise à nouvelle autorisation.

Art. 9.— Le praticien de médecine traditionnelle peut se faire assister par des collaborateurs.

Les collaborateurs du praticien de médecine traditionnelle doivent avoir effectué un stage d'au moins six mois dans le domaine de la médecine traditionnelle, assorti d'une attestation de formation, et être munis d'une carte délivrée par la structure en charge de la promotion de la médecine traditionnelle.

Art. 10.— Il est institué, par la présente loi, une organisation nationale des praticiens de médecine traditionnelle dont les attributions, l'organisation et le fonctionnement sont déterminés par

décret pris en conseil des ministres.

Art. 11.— Il est créé un cadre permanent de concertation sur l'évolution de la médecine traditionnelle.

Art. 12.— Un décret pris en conseil des ministres institue un code d'éthique et de déontologie des praticiens de médecine traditionnelle.

Art. 13.— Le principe de la collaboration entre la médecine traditionnelle et la médecine moderne est admis. Des textes réglementaires déterminent les termes et conditions de cette collaboration.

Dans cette collaboration, les savoirs traditionnels et les inventions issues de la pharmacopée traditionnelle sont garantis par les droits de propriété intellectuelle ou tout autre texte relatif à la protection des savoirs traditionnels en vigueur.

TITRE III

ORGANISATION DE LA MEDECINE ET DE LA PHARMACOPEE TRADITIONNELLES

CHAPITRE PREMIER

Les centres de médecine traditionnelle

Art. 14.— La médecine traditionnelle est exercée dans les centres de médecine traditionnelle.

Les centres de médecine traditionnelle regroupent :

- les centres de consultations et de soins traditionnels ;
- les herboristeries.

Art. 15.— Les consultations, les soins ou les ventes de médicaments traditionnels se font dans les centres de consultations de médecine traditionnelle.

La vente de médicaments traditionnels se fait également dans les herboristeries.

Art. 16.— Ne peuvent être autorisés par le ministre chargé de la Santé à ouvrir un centre de médecine traditionnelle que les praticiens de médecine traditionnelle munis d'une autorisation d'exercice de la médecine traditionnelle.

L'autorisation d'ouverture d'un centre de médecine traditionnelle peut être accordée à une association de praticiens de médecine traditionnelle légalement constituée.

Cette autorisation est incessible et révocable.

Art. 17.— Les plantes médicinales peuvent être vendues dans les herboristeries sous forme de tisane, de poudre, d'extrait, d'huile essentielle ou d'huile grasse.

Les médicaments traditionnels délivrés dans les herboristeries doivent être conditionnés dans des emballages, des pots ou des flacons uni-doses ou multi-doses, de premier usage et étiqueté conformément à la réglementation en vigueur.

Art. 18.— L'étiquetage des médicaments traditionnels est obligatoire et comporte :

- le nom du médicament ;
- le nom scientifique de la plante ;

- l'indication thérapeutique ;
- le nom de tout autre produit ajouté à la préparation ;
- le mode d'emploi et la posologie ;
- la méthode de conservation et la date de péremption ;
- les effets indésirables et les contre-indications.

Art. 19.— Les médicaments traditionnels peuvent être disponibles chez un fabricant agréé ou chez un pharmacien.

Art. 20.— Les médicaments traditionnels peuvent être importés, conformément à la réglementation en vigueur.

CHAPITRE 2

Unités de production de médicaments traditionnels

Art. 21.— La fabrication de médicaments traditionnels se réalise dans des unités de production de médicaments traditionnels agréées par le ministre chargé de la Santé.

Les conditions d'agrément sont déterminées par décret pris en Conseil des ministres.

Art. 22.— Toute exploitation à l'échelle industrielle de plantes médicinales ne peut se faire que si elles font l'objet de culture conformément à la loi portant Code forestier, Code de l'environnement et tous autres textes en vigueur en la matière.

Toute exploitation à l'échelle industrielle de substances d'origine animale ne peut se faire que si les animaux concernés font l'objet d'élevage.

Art. 23.— La liste des plantes médicinales est déterminée par le ministre chargé de la Santé.

Les conditions de contrôle et d'homologation des médicaments traditionnels sont déterminées par décret pris en Conseil des ministres.

TITRE IV

SANCTIONS ADMINISTRATIVES

ET DISPOSITIONS PENALES

CHAPITRE PREMIER

Sanctions administratives

Art. 24.— Le ministre chargé de la Santé peut retirer l'autorisation d'exercice de la médecine traditionnelle :

s'il apparaît que les pratiques du praticien de médecine traditionnelle ou ses médicaments traditionnels présentent un danger pour la santé publique ;

- en cas d'infraction aux règles d'hygiène ;
- si le praticien de médecine traditionnelle exploite son centre de médecine traditionnelle à des fins autres que celles prévues à l'article 12 de la présente loi ;
- si le praticien de médecine traditionnelle vend ses médicaments traditionnels dans un lieu autre que son centre de médecine traditionnelle ou une herboristerie ;

— lorsque le praticien de médecine traditionnelle cède à titre onéreux ou gratuit son autorisation d'exercice à une tierce personne ;

— lorsque le praticien de médecine traditionnelle ou le centre de médecine traditionnelle font l'objet d'une condamnation pénale ou civile même si cette condamnation n'est pas devenue définitive ;

— lorsque le centre de médecine traditionnelle ne satisfait pas aux exigences de l'article 13 de la présente loi.

Le ministre chargé de la Santé peut également retirer cette autorisation à tous les praticiens d'une association de praticiens de médecine traditionnelle, lorsque l'un d'entre eux accomplit l'un des faits susmentionnés pour son compte ou celui de l'association.

Art. 25.— L'autorisation d'exercice de la médecine traditionnelle est suspendue de plein droit lorsque son bénéficiaire a fait l'objet d'une condamnation pénale ou civile en raison de ses pratiques ou de la mauvaise qualité de ses médicaments, même si cette condamnation n'est pas devenue définitive.

Cette suspension peut être levée par le ministre chargé de la Santé dans les conditions fixées par décret pris en Conseil des ministres.

Art. 26.— Le ministre chargé de la Santé retire l'agrément d'une unité de production de médicaments traditionnels en cas de violation des dispositions de l'article 18 de la présente loi.

Cet agrément est suspendu et levé dans les conditions déterminées à l'article précédent.

Art. 27.— Le ministre chargé de la Santé peut ordonner la fermeture du centre de médecine traditionnelle ou de l'unité de production de médicaments traditionnels en cas d'infraction aux règles d'hygiène.

CHAPITRE 2

Dispositions pénales

Art. 28.— Est puni d'un emprisonnement de 3 mois à 5 ans et d'une amende de 300 000 à 500 000 francs quiconque pratique illégalement la médecine traditionnelle. La tentative est punissable.

Le maximum de la peine encourue est porté au double en cas de récidive.

Art. 29.— Est puni d'un emprisonnement de 1 à 6 mois et d'une amende de 50 000 à 100 000 francs ou de l'une de ces deux peines seulement quiconque vend des médicaments traditionnels sans autorisation ou dans un lieu autre qu'un centre de médecine traditionnelle ou herboristerie.

Art. 30.— Est puni d'une amende de 100 000 à 300 000 francs tout manquement aux dispositions de l'article 15 de la présente loi.

24 août 2015

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

1127

Art.31.— Est punie d'une d'amende de 10 000 000 à 20 000 000 francs toute unité de production de médicaments traditionnels qui viole les dispositions de l'article 18 de la présente loi. La tentative est punissable.

TITRE V
DISPOSITIONS FINALES

Art.32.— Des décrets précisent les modalités d'application de la présente loi.

Art.33.— La présente loi sera publiée au Journal officiel de la République de Côte d'Ivoire et exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Abidjan, le 20 juillet 2015.

Alassane OUATTARA.

PARTIE NON OFFICIELLE

ANNONCES

L'administration n'est nullement être responsable de la teneur des annonces ou avis publiés sous cette rubrique par les particuliers.

DECLARATION DE CONSTITUTION

DE PERSONNE MORALE

Renseignements relatifs à la personne morale

Dénomination : Société coopérative avec conseil d'administration- société coopérative agricole "WENDKONTA" de Zénooula.

Nom commercial : société coopérative agricole "WENDKONTA" de Zénooula.

Sigle : COOP CA CAWEZ.

Adresse du siège : Zénooula, cd : 08 17 53 84 / 06 61 02 09 / 03 78 50 39.

Forme juridique : COOP-CA.

N° RSC du siège : CI-BFL-2015 C 10.

Capital social : 700.000 F CFA.

Dont numéraires : 700.000 F CFA.

Durée : 99 ans.

Renseignements relatifs à l'activité et aux établissements

La coopérative a pour activités principales en République de Côte d'Ivoire et à l'étranger l'appui à la collecte primaire, le conditionnement, l'entreposage, la transformation et la commercialisation des produits agricoles (de rente, les vivriers et autres produits agricoles), etc.

Date de début : dès immatriculation au RSC.

Principal établissement

Adresse : Zénooula, cd : 08 17 53 84 / 06 61 02 09 / 03 78 50 39.

Origine : création.

Renseignements relatifs aux dirigeants

Nom et prénom : KOUNKORGO Adams.

Date et lieu de naissance : 11 août 1968 à Théra/Zénooula.

Adresse : 08 17 53 84.

Fonction : président.

Nom et prénom : YANONGO Michel.

Date et lieu de naissance : 5 octobre 1967 à Komsilga.

Fonction : vice-président.

Nom et prénom : KINDO Abdoulaye.

Date et lieu de naissance : 30 décembre 1983 à Gozi/Vavoua.

Adresse : 06 61 02 09.

Fonction : secrétaire général.

Nom et prénom : KABRE Mamadou.

Date et lieu de naissance : 1988 à Bayandi-Nayiri.

Fonction : secrétaire général adjoint.

Nom et prénom : KOALA Lacin.

Date et lieu de naissance : 8 décembre 1984 à Kouéza.

Fonction : trésorier général.

Nom et prénom : BONKOUNGOU Issa.

Date et lieu de naissance : 1er janvier 1985 à Koudiéré.

Fonction : trésorier général adjoint.

Conseil de surveillance

Nom et prénom : KINDO Saïdou.

Date et lieu de naissance : 1946 à Gassetepouva.

Adresse : 05 17 36 27.

Fonction : conseiller.

Le soussigné KOUNKORGO Adams (président) sollicite que la présente constitue une demande d'immatriculation au RSC.

La conformité de la déclaration avec les pièces justificatives produites en application de l'acte uniforme sur le droit des sociétés coopératives a été vérifiée par le greffier ou chef soussigné qui a procédé à l'inscription le 28 avril 2015 sous le numéro CI-BFL-2015 C 10.

Bouafé, le 28 avril 2015.

M^r KOUAKOU E. Joseph,
administrateur des Services judiciaires,
greffier en chef.

CERTIFICAT FONCIER INDIVIDUEL

N° 12-2012-000-033

Le présent certificat foncier est délivré au vu des résultats de l'enquête officielle n° 05 du 8 janvier 2015, validée par le comité de gestion foncière rurale de Bonoua, le 13 mai 2015 sur la parcelle n°05 d'une superficie de 04 ha 74 a 91 ca à Bonoua.

Nom : ELIDJE.

Prénoms : Mimin Henriette.

Date et lieu de naissance : 20 mai 1928 à Bonoua.

Nom et prénom du père : KADJO Eladjé.

Nom et prénom de la mère : OHOUMAN Akpélé.

Nationalité : ivoirienne.

Profession : ménagère.

Pièce d'identité : 32/00356/93 du 5 mars 1993.

Etablie par : S/P Bonoua.

Résidence habituelle : Bonoua.

Bahli, le 3 août 2015 à Grand-Bassam.

BEUDJE Djuman Mathias,
préfet hors grade.

Annexe 1 : Loi N° 2015/536 du 20 Juillet 2015

Enquête ethnopharmacologique de remèdes traditionnels et néo-traditionnels utilisés dans la prise en charge de la douleur

Objectif général : Validation d'usage de préparations à base de plantes en vue d'améliorer la santé des populations

Questionnaire :

- Aspect socioanthropologique
- Aspect botanique
- Aspect pharmacologique

Aspect socio-anthropologique.

Profil socio-démographique du détenteur du remède.

- Genre
- Age
- Ethnie
- Niveau d'instruction ou de scolarisation
- Religion
- Fonction : (naturothérapeute, herboriste, tradipraticien ou autre)
- Durée d'exercice de la fonction de naturothérapeute, herboriste, tradipraticien
- Nombres d'expériences positives obtenues avec le remède
- Nombres d'expériences négatives obtenues avec le remède

Acquisition des connaissances en médecine traditionnelle

- Transmise de père en fils
- Transmis par un maître
- Connaissances issues de ses propres recherches
- Pratiquez- vous des rites spirituels au cours de la consultation ?

Aspect botanique et Préparation du remède :

Nature des composants du remède :

- Plantes
- Algues
- **Matière d'origine animale**
- **Matière extraite de cruche d'abeille** : miel, propolis
- **Matière d'origine minérale**
- Nombre de plantes utilisée

Lieu de la récolte

- Nom de région, de ville ou de village

Saison de la récolte

- Chaude
- Humide
- Sèche
- **Mois de l'année**

Parties de la plante récoltée

- Plante entière
- Feuilles
- Tige
- Ecorce de tige
- Ecorce de racine
- Fleurs
- Fruits
- Autre

Maturité de la partie récoltée :

- Ex : feuille jeune ou feuille adulte
- **La maturité n'a pas d'importance** : oui ou non

Est-ce certaines ou toutes les matières premières sont achetées au marché ?

Mode et heure de la récolte

- Rites spirituels
- Existe-t-il une hygiène particulière au cours de la récolte
- Récolte à la main
- Récolte au couteau
- Heure de la récolte

Stockage, lavage et séchage :

- **Mode d'acheminement des matières récoltées** : sachet plastique, pagne, ou autre
- **Durée d'acheminement des matières récoltées dans le sac**
- Description du lieu de stockage des sacs contenant les plantes : sur table en bois, au sol, pièce close ou ventilée, faut-il des précautions particulières de stockage ?
- Est-ce que les plantes sont lavées ? **avec l'eau du robinet** ? faut-il éviter de laver certaines plantes ?
- Durée du stockage : heures, jours, semaines, mois
- Lieu de séchage
- Mode de séchage : **sur sac de cacao, à l'abri du soleil, au soleil** ? au sol ?
- Durée de séchage
- Y a-t-il une méthode de contrôle pour apprécier la qualité du séchage ?
- Lieu de conservation des matières séchées : **dans un sac plastique, à l'air libre** ?

Préparation du remède :

Matériel ou ustensiles de préparation :

- Faut-il faire un broyage des matières séchées ?
- Comment se fait le broyage des matières séchées ? avec quel instrument ?
- La préparation se fait-elle dans casseroles en inox ?
- La préparation se fait- elle dans des canaris en terre cuite ?
- La préparation se fait-elle sur feu de bois, charbon, gaz butane ?
- Comment estimée la quantité de matières à préparer ? poignée de main ? balance ? **mesure à l'aide d'une petite calebasse ? au coup d'œil ?**

Mode de préparation

- **Dans de l'eau chaude** ? Les matières séchées sont bouillies (décoction) ? infusé ? durée ? **température de l'eau** ?
- **Dans de l'eau froide** (macération) ?
- Dans un solvant organique ? alcool ? **description de l'alcool utilisé.**

Déroulement de la préparation

- Comment se fait le mélange des matières sèches ?
- toutes sont introduites au même moment dans le récipient ?
- **ou certaines plantes au début et d'autres à la fin de la préparation ?**
- ou certaines sont préparées de façon séparée dans un autre récipient ?

Mode de conservation :

- Dans bouteille en verre ? en plastique ? transparent ou non transparent ?

Lieu de conservation

- **A la température ambiante pendant combien d'heure ou de jours ?**
- Au congélateur ? au réfrigérateur ?

Aspect pharmacologique :

Administration

- **Forme galénique et Voie d'administration** (orale, rectale, instillation nasale, instillation oculaire, vaginale, injections, cataplasmes, onguents (pommade ou crème), bains, inhalations de vapeurs, scarifications, pansement)
- Volume ou quantité à administrer
- **Périodicité de l'administration**
- **Durée de l'administration**
- Prendre à distance des repas ?
- Ne pas prendre le soir au coucher (car contient de la vitamine ?)
- Ne pas prendre le matin car contient des substances sédatives ou hypnotiques ?

Signes de guérison ou **d'échec après administration du remède**

- Symptômes de guérison
- **Signes d'échec du traitement**

Précautions d'utilisation

- **Est-ce qu'il y a des risques de surdosage ?** si oui que faire en cas de surdosage ?
- Nouveau-né
- Femme enceinte
- Autre

Contre-indications

- Quand le patient présente une autre maladie
- Grossesse
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique

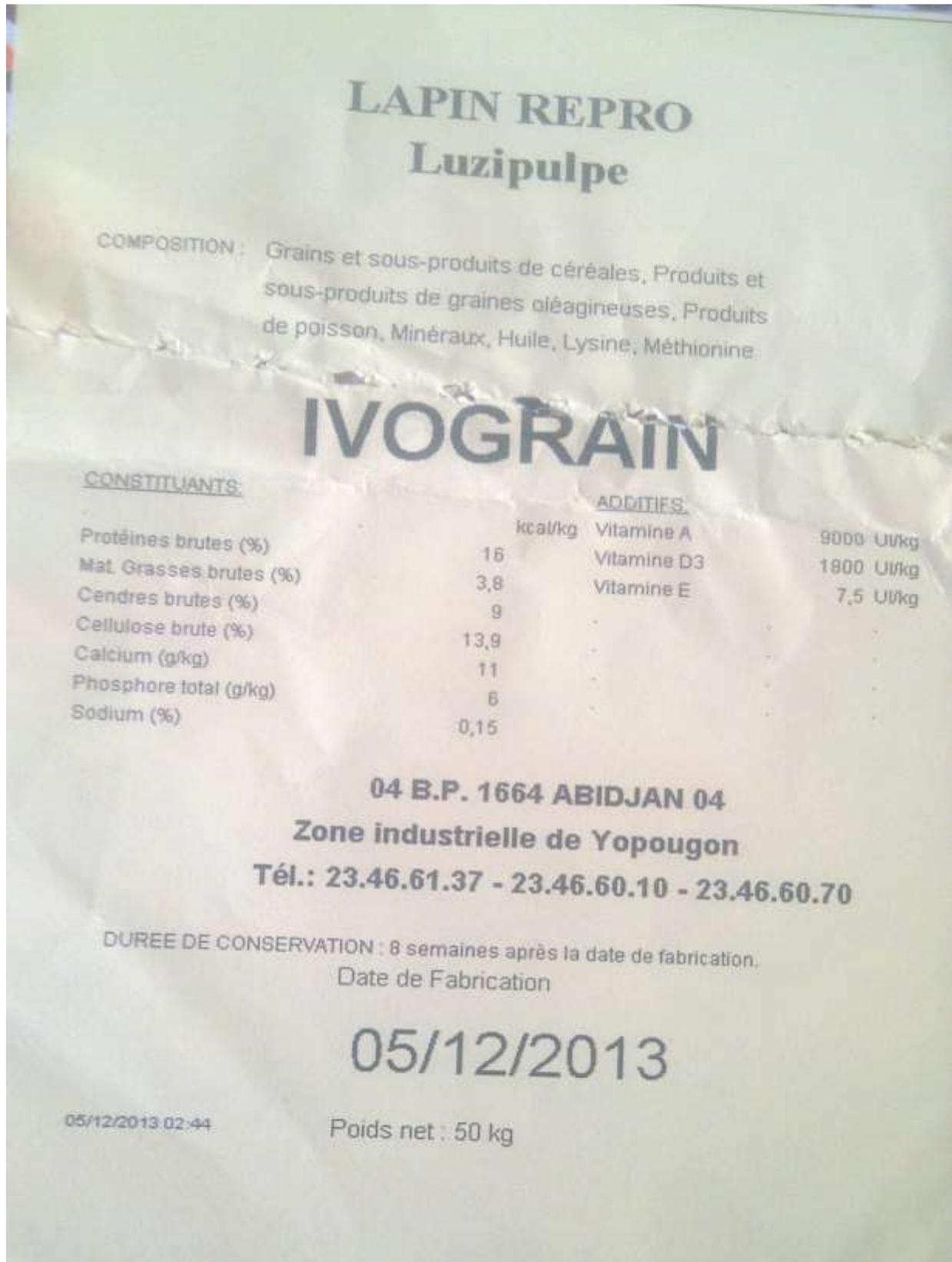
Interactions

- Bénéfiques avec d'autres plantes
- Non bénéfiques avec d'autres plantes
- Alimentaires
- Médicamenteuses (avec quel médicament)

Autre

	Plante	Famille	Partie utilisée	Proportion dans le mélange (plante en 1^{er} plan, en 2nd plan ?)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
...				

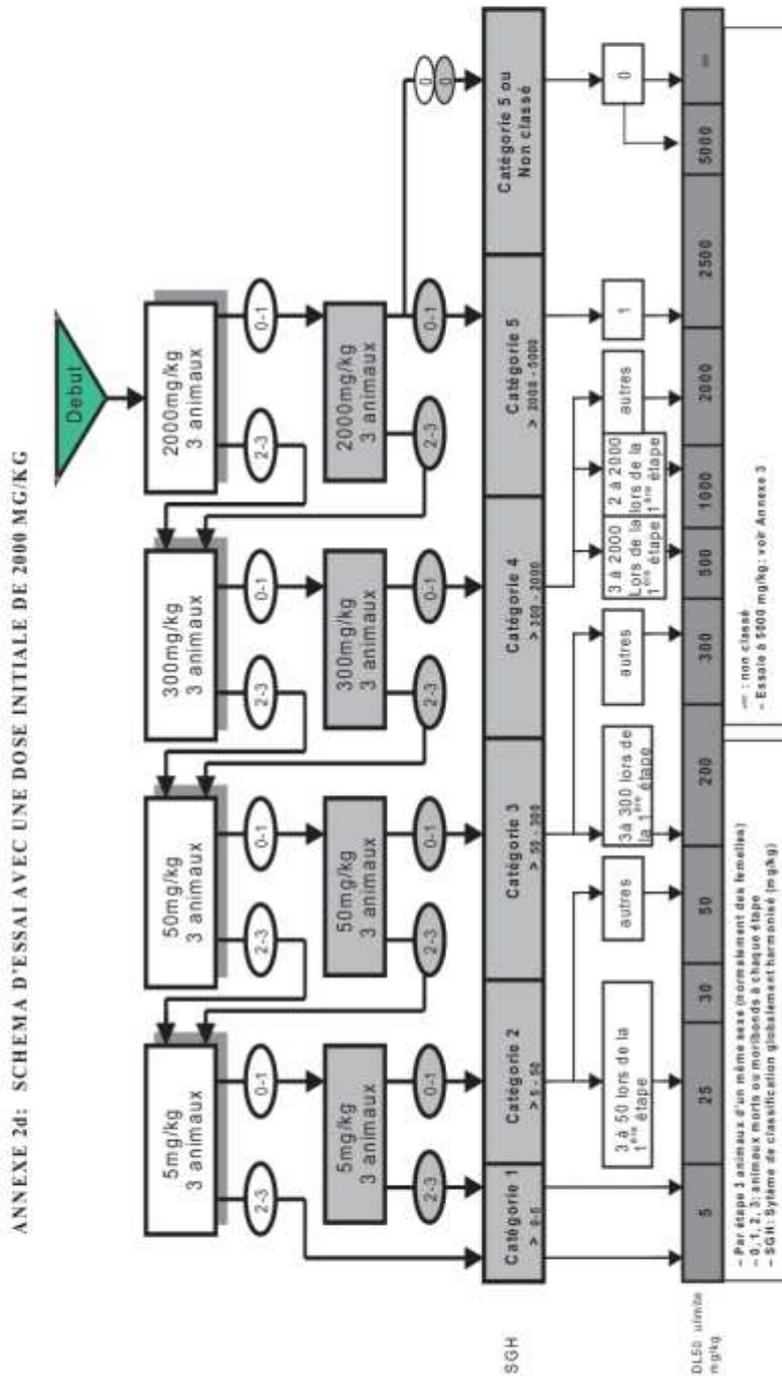
Annexe 2 : Questionnaire d'enquête



Annexe 3 : Composition de l'alimentation des rats et souris

Pesticides recherchés		Concentration (mg/l)	Matrice liquide	
			LD (mg/l)	LQ (mg/l)
Organophosphorés (O.P.)		N.D.	0,004	0,01
	Chlorpropham			
	Parathion-méthyl			
	Chlorfenvinphos			
	Vinclozolin			
	Parathion-éthyl			
Herbicides dérivés de l'urée et Hétérocycle azotés + Carbamates		N.D.	0,006	0,018
	Aldicarb			
	Métoxuron			
	Monuron			
	Méthabenzthiazuron			
	Chlortoluron			
	Monolinuron			
	Isoproturon			
	Diuron			
	Métobromuron			
	Métazachlor			
	Buturon			
	Linuron			
Pyréthroïdes	Prometryn	N.D.	0,002	0,006
	Terbutryn			
Triazines (herbicides)	Désisopropylatrazine	N.D.	0,008	0,025
	Déséthylatrazine			
	Simazine			
	Cyanazine			
	Atrazine			
	Propazine			
	Terbutylazine			
RODONCTICIDES	Métamitron	N.D.	0,95	2,85
ORGANO-CHLORE	Métolachlor	N.D.	0,004	0,01
Autres Pesticides	N.D.	N.D.		

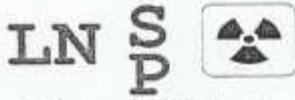
Annexe 4 : Familles de pesticides recherchés



Annexe 5 : Schéma d'essai de toxicité selon l'OCDE.

MINISTRE DE LA SANTE
ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
Union - Discipline - Travail



**Laboratoire National
de la Santé Publique**

CONTROLE DE LA CONTAMINATION MICROBIENNE DE
PREPARATION POUR ADMINISTRATION ORALE CONTENANT DES
MATIERES PREMIERES D'ORIGINE NATURELLE
N°71113-2/2-LNSP-2013

CLIENT DEMANDEUR
Pr SIRANSY
UFR SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES
UNIVERSITE FELIX HOUPHOUET BOIGNY
CEL : 07 88 09 07
Personne à contacter : Pr SIRANSY

ECHANTILLON DE RECHERCHE EXONERE	
PRODUIT A ANALYSER	
Nom commercial	: C A SOLUTION BUVABLE FL 250ML
Fabricant	: Dr Charles ADOU
DCI /Nature	: Préparation pour administration orale contenant des matières première d'origine naturelle
Forme galénique	: Solution buvable
Dosage	: -
N° de lot	: CA - 001 - 2013
Présentation	: Flacon de 250ml
Date de fabrication	: -
Date de péremption	: -
Quantité reçue	: 05
Prélèvement effectué par : Le client	
Echantillon reçu le	: 07 - 11 - 2013
Echantillon prélevé le	: 07 - 11 - 2013
N° d'enregistrement au LNSP : 71113 -2/2-LNSP-2013 Abidjan, le 27 Novembre 2013	

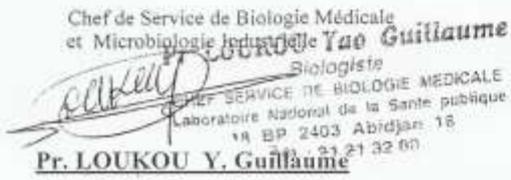
RESULTAT :

EXAMEN MICROBIOLOGIQUE (Selon la Pharmacopée Française Xème édition)	RESULTATS	Norme Pharmacopée Française Xème édition
Dénombrement des germes aérobies mésophiles dans 1ml (Gélose PCA 30°C 72 H)	2.10 ⁴ UFC/ml	< 10 ⁴ UFC/ml
Dénombrement des levures et moisissures dans 1ml (Gélose SABOURAUD + Chloramphénicol 25°C 5 jours)	< 10 UFC/ ml	< 10 ² UFC/ ml
Recherche et dénombrement des entérobactéries dans 1ml (Gélose VRBG 37°C 24 H)	< 10 UFC/ ml	< 10 ² UFC/ ml
Recherche de <i>Escherichia coli</i> dans 1ml (Milieu Rapid E. coli 44°C 24 H)	ABSENCE	ABSENCE
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i> dans 0,1g (Gélose Baird Parker 37°C 48 H)	ABSENCE	ABSENCE
Recherche des salmonelles dans 10ml (EPT 37°C 3 H) (RV 37°C 24 H) (SS 37°C 24 H) Adaptation de NF V 08-052	ABSENCE	ABSENCE

INTERPRETATION :

❖ L'échantillon de préparation pour administration orale contenant des matières première d'origine naturelle dénommé «C A SOLUTION BUVABLE FL 250ML» N° de lot CA - 001 - 2013, fabriqué par Dr Charles ADOU est **NON CONFORME** aux normes microbiologiques de la Pharmacopée Française Xème édition relatives aux préparations pour administration orale contenant des matières premières d'origine naturelle.

Pr. LOUKOU Y. Guillaume



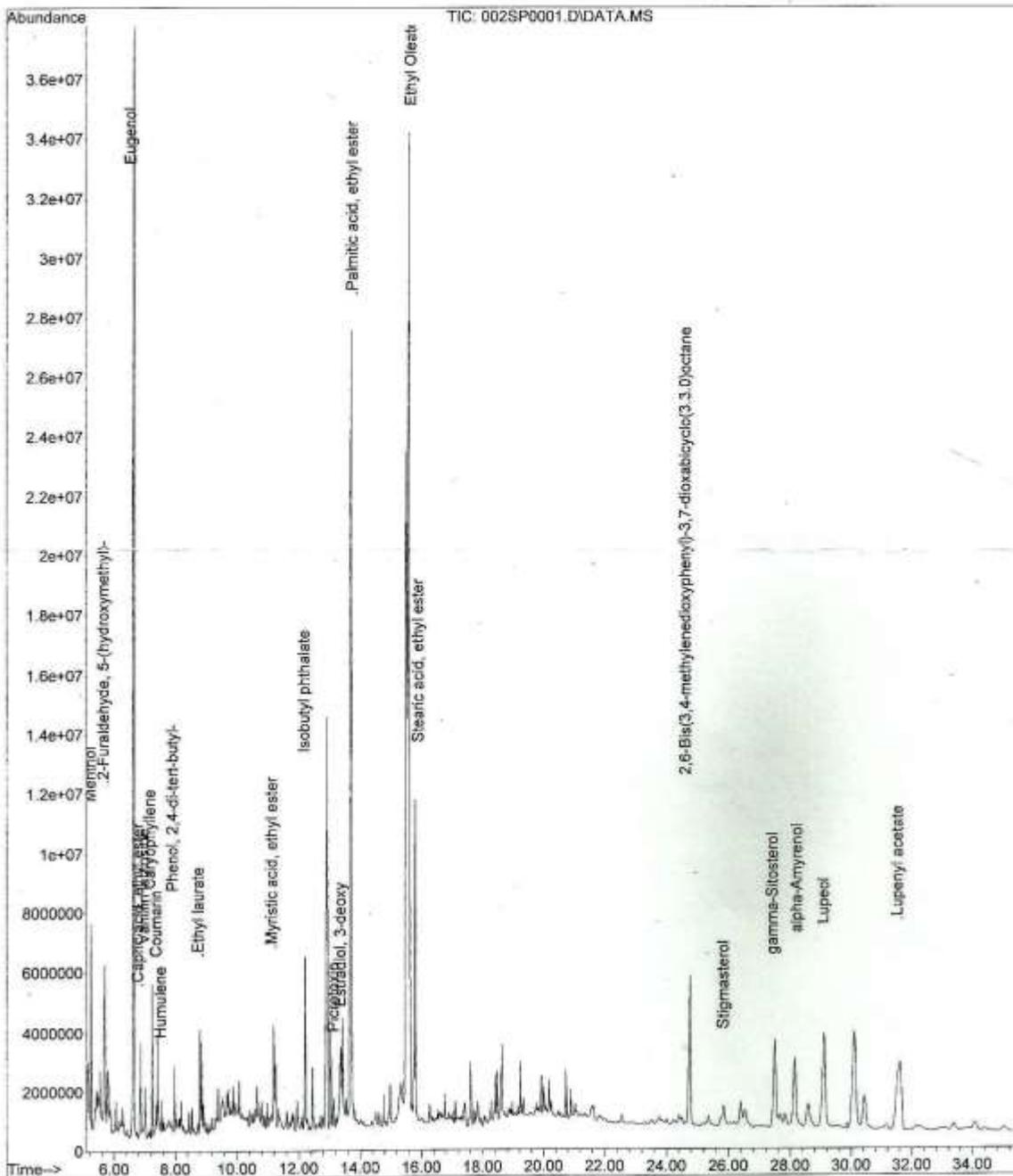
Pr. LOUKOU Y. Guillaume
Biologiste
Chef de Service de Biologie Médicale
et Microbiologie Industrielle
Laboratoire National de la Santé Publique
18 BP 2403 Abidjan: 16
Téléphone : 21 21 32 00

52, boulevard de Marseille 18 BP 2403 ABIDJAN 18 Côte d'Ivoire Tél : (225) 21-21-32-00 Fax : (225) 21-35-08-73 1/1
Ce document est la propriété du Laboratoire National de la Santé Publique. Toute reproduction même partielle est interdite sauf autorisation écrite du propriétaire.

Annexe 6 : Résultats du contrôle microbiologique 1

File : C:\msdchem\1\data\2014-04-04-1806.b\002SP0001.D
 Operator :
 Acquired : 4 Apr 2014 6:47 pm using AcqMethod MONITORI.M
 Instrument : GCMS 7890A_5975C
 Sample Name: Sample 1
 Misc Info :
 Vial Number: 1

EL - 01



Annexe 8 : Analyse de la composition chimique

RÉPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION TECHNOLOGIQUE

UNIVERSITÉ FELIX HOUPHOUËT BOIGNY
ABIDJAN - COCODY



UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

DEPARTEMENT DE CHIMIE ANALYTIQUE,
BROMATOLOGIE, CHIMIE GÉNÉRALE
ET MINÉRALE

LABORATOIRE DE CONTRÔLE DE QUALITÉ :
- Aliments
- Médicaments
- Produits cosmétiques

Abidjan, 14 / 04 / 2014

BULLETIN D'ANALYSE:
RECHERCHE DE MÉTAUX LOURDS
Extrait de plante

DEMANDEUR : Pr SYRANSI
NUMÉRO DE LOT : Dr ADOU flacon verre
DATE DE FABRICATION : 2014
DATE DE PEREMPTION : -
NOMBRE ÉCHANTILLON : -

DETERMINATION	Résultats
<u>CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES :</u>	Liquide jaune odeur alcoolisée
<u>MÉTAUX LOURDS :</u>	
Arsenic	Négatif
Mercure	Négatif
Cuivre	Négatif
Cadmium	Négatif
Plomb	Négatif

Responsable d'analyse

BONY NICAISE
Pharmacien Analyste
Maître de Recherche
Chimie Analytique
UFR Pharmacie
BP V 34 Abidjan

Annexe 9 : Résultats de la recherche métaux lourds.

RESUME

Introduction

Le remède « ELIXIR » est un décocté de plantes médicinales, indiqué dans de nombreuses pathologies, notamment la douleur, vendu à Abidjan par un tradipraticien avéré, Monsieur ADOU Charles, connu du ministère en charge de la santé en Côte d'Ivoire (Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle). Cependant il n'existe aucune donnée scientifique pouvant garantir la fiabilité du remède au consommateur. Notre étude a consisté à réaliser un enquête ethnopharmacologique, déterminer son activité analgésique, sa qualité par les recherche d'une contamination microbienne, de métaux lourds, de pesticides, de mycotoxines et évaluer sa toxicité aiguë.

Méthodes

L'enquête ethnopharmacologique s'est faite à l'aide d'un entretien semi-directif et l'évaluation de l'activité analgésique par des tests comportementaux chez rats et souris. L'essai de dénombrement microbien de la pharmacopée française, la chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse, la chromatographie haute performance liquide couplée à une spectrométrie de masse, des méthodes colorimétriques, et la méthode de toxicité OCDE 423 ont permis de rechercher la contamination microbienne, les pesticides et mycotoxines, métaux lourds, et la toxicité aiguë respectivement.

Résultats

La dose recommandée par le tradipraticien correspond à approximativement 3,5 mg/kg de pc chez l'adulte. Le remède « ELIXIR » testé à différentes doses a mis en évidence une inhibition des contorsions abdominales chez la souris atteignant 88% à la dose de $5 \cdot 10^{-10}$ mg/kg de pc tandis que le paracétamol à 100mg/kg de pc se limitait à 43% d'inhibition.

Il n'y a pas eu d'inhibition à la phase neurogène de la douleur par le remède, ce qui plaide en faveur d'une inhibition de la douleur ne faisant pas intervenir les récepteurs morphiniques.

Quant à l'inhibition du léchage à la phase inflammatoire de la douleur, le remède « ELIXIR » à la dose de 5mg/kg pc, a inhibé le léchage de la patte du rat de 61% et l'aspirine à la dose de 100mg/kg pc, c'est-à-dire 20 fois supérieure à celle du remède « ELIXIR » a inhibé le léchage de 52%. La qualité microbiologique du remède n'était pas conforme aux normes de la pharmacopée française. Après amélioration des mesures d'hygiène aucune contamination microbienne au-delà des normes n'a été retrouvée. Par ailleurs ni cadmium, plomb, mercure, arsenic, cuivre, ni pesticides n'ont été retrouvés dans le remède. L'absence de rat mort à la dose de 5000 mg/kg de pc, ne permet pas de classer, selon le Système Général Harmonisé de Classification et d'Étiquetage de Produits Chimiques, le remède « ELIXIR » dans une catégorie de toxicité aiguë, alors que le paracétamol et l'aspirine appartiennent à catégorie 4, c'est-à-dire ayant une mortalité à une dose comprise entre 300-2000mg/kg pc. Les aflatoxines et l'ochratoxine A retrouvées dans la préparation sont à des doses inférieures à celles recommandées par le Codex alimentarius et le Comité mixte d'Expert de FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JEFCA).

Conclusion

Le remède « ELIXIR » possède des vertus analgésiques et anti-inflammatoires. L'absence de contaminants microbiens après amélioration des mesures d'hygiène, l'absence de pesticides et de métaux lourds sont en faveur d'une bonne qualité. « ELIXIR » ne renferme pas de substance de toxicité aiguë selon le Système Général Harmonisé de classification de produits chimiques. Il contient en outre des aflatoxines et de l'ochratoxine A à des teneurs inférieures aux valeurs limites recommandées par le JEFCA.

Ce remède devrait faire l'objet d'étude plus approfondie afin de mettre à la disposition de la population ivoirienne un remède d'efficacité, d'innocuité et de qualité garantie, contribuant ainsi à valoriser le savoir-faire et l'exercice de la profession des tradipraticiens de Côte d'Ivoire.

MOTS CLES : Remède traditionnel de santé, efficacité, innocuité, qualité

