



L'INTRODUCTION DE PLANTES MÉDICINALES DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À VIH: UNE APPROCHE RÉUSSIE AU BURKINA FASO

Jean Baptiste Nikiema^{1,2}

Jacques Simpire²

Dabogo Sia²

Kadidja Djierra^{1,3}

Innocent Pierre Guissou⁴

Ossy MJ Kasilo⁵

La recherche et le développement de médicaments traditionnels anti-VIH/SIDA est un processus complexe qui intègre de nombreux défis. Ce processus comprend les évaluations précliniques et cliniques ainsi que la valorisation industrielle, avec la mise sur le marché de médicaments respectant des normes de qualité, d'innocuité et d'efficacité thérapeutique. Si de nombreuses plantes africaines ont déjà fait l'objet d'évaluations précliniques avec des résultats encourageants, les études cliniques comparatives sont encore insuffisantes. L'espoir est cependant permis, comme nous le montre l'expérience du Burkina Faso, notamment à travers le développement de deux médicaments qui ont franchi aujourd'hui avec succès l'étape d'essai clinique Phase II, et surtout l'identification des plantes médicinales pouvant avoir une interférence négative avec les traitements antirétroviraux.

- 1 Laboratoire de Pharmacognosie et de Phytothérapie, UFR-SDS, Université de Ouagadougou, Ouagadougou, Burkina Faso
- 2 Centre de Recherche Biomoléculaire Anigoni (CERBA), Ouagadougou, Burkina Faso
- 3 Direction de la promotion de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles, Ministère de santé, Ouagadougou, Burkina Faso
- 4 Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, UFR/SDS, Université de Ouagadougou, Burkina Faso
- 5 Bureau régional pour l'Afrique de l'Organisation mondiale de la santé

Auteur correspondant

Jean Baptiste Nikiema, Laboratoire de Pharmacognosie et de Phytothérapie, UFR-SDS, Université de Ouagadougou, 03 BP 7021 Ouagadougou 03, Burkina Faso

SUMÁRIO ABSTRACT

The research and development of traditional anti HIV/AIDS medications is a complex process, which involves many challenges. This process includes preclinical and clinical trials as well as an industrial evaluation, with the eventual marketing of medicine meeting the established quality, safety and therapeutic efficacy standards. Although numerous African plants have already been through preclinical evaluation/trials with encouraging

results, to date there have been insufficient comparative clinical trials. Nevertheless, there have been encouraging developments, such as those in Burkina Faso, where two medicines have been developed which recently successfully completed Phase II clinical trials, and especially through the identification of medicinal plants that can have a negative reaction with antiretroviral therapies, with the support of the WHO's Regional Office for Africa.

A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos tradicionais anti-VIH/SIDA representam um processo complexo que integra numerosos desafios. Este processo compreende as avaliações pré-clínicas e clínicas, assim como a valorização industrial, com a introdução no mercado de medicamentos que respeitem as normas de qualidade, de inocuidade e de eficácia terapêutica. Se é verdade que numerosas plantas africanas foram já objecto de avaliações pré-clínicas com resultados encorajadores, os estudos

clínicos comparativos são ainda insuficientes. Todavia, existe ainda esperança, como nos mostra a experiência do Burkina Faso, nomeadamente através do desenvolvimento de dois medicamentos que ultrapassaram hoje, com sucesso, a etapa do ensaio clínico de Fase II e, sobretudo, a identificação de plantas medicinais que podem vir a ter uma interferência negativa nos tratamentos antirretrovirais, com o apoio do gabinete regional da OMS.

Le VIH/SIDA représente aujourd'hui, un problème majeur de santé publique pour l'Afrique (1). La grande majorité des personnes infectées (22,4 millions) vivaient sur ce continent en 2009, avec un faible accès aux médicaments antirétroviraux et aux soins de base (1,2). La forte mortalité liée à cette maladie en Afrique (1,4 millions de décès en 2009), et les multiples souffrances des orphelins (14 millions en 2008), sont autant d'indicateurs des faiblesses des systèmes de santé.

Nul doute que beaucoup d'efforts ont été fournis par les institutions internationales pour améliorer l'accès des malades africains aux médicaments. C'est dans ce sens que les initiatives de l'OMS, de l'ONUSIDA, du Fonds Mondial, d'UNITAID, d'ESTHER, et bien d'autres, méritent d'être saluées. Par exemple, la résolution de l'OMS sur *promouvoir le rôle de la médecine traditionnelle dans le système de santé : Stratégie de la Région africaine* (3), invite instamment les Etats Membres à établir des inventaires des pratiques efficaces, à apporter la preuve de l'insécurité, de l'efficacité et de la qualité des remèdes traditionnels et à entreprendre des recherches appropriées. La même résolution prie le Directeur régional de conseiller les pays sur la documentation des remèdes dont l'innocuité, l'efficacité et la qualité sont avérées et de faciliter l'échange et utilisation de ces informations par les pays (3).

Cependant, il reste beaucoup à faire pour parvenir à l'accès

universel des malades du SIDA aux soins de qualité. De même, l'apparition de souches virales résistantes aux traitements antirétroviraux de première ligne, nécessite l'introduction de traitements de deuxième ligne, dont la disponibilité n'est pas toujours garantie dans les pays à faible revenu (2). En résumé, les malades sont dans les pays pauvres et les traitements sont dans les pays développés. C'est dans ce contexte que de nombreux malades africains se tournent vers la médecine traditionnelle, essentiellement pour faire face aux infections opportunistes (4,5,6,7,8). La recherche s'est bien entendu intéressée à cette situation. Il serait très difficile de faire ici, un point exhaustif de toutes les initiatives de recherches et développements, entrepris dans les pays de la région Africaine, sur les médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle anti-VIH/SIDA. Nous nous proposons d'aborder les principales étapes du processus de développement, ainsi que quelques succès-stories tirées de l'expérience du Burkina Faso.

LES PRINCIPAUX DEFIS DE LA RECHERCHE

Le premier défi de la recherche sur les plantes anti-VIH/SIDA concerne l'évidence ethnomédicale. Le VIH/SIDA reste une maladie relativement récente pour la médecine traditionnelle. De ce fait, les connaissances, les aptitudes et les pratiques des tradipraticiens de santé, ne sont pas toujours suffisamment documentées. En outre, certains d'entre eux confondent le VIH/SIDA avec les maladies opportunistes.

Le deuxième défi est relatif à la définition de fenêtres de recherche pour les évaluations précliniques et cliniques. Il convient de rappeler que les médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle utilisables dans le traitement de l'infection à VIH, doivent, comme tout autre médicament, faire la preuve de la qualité pharmaceutique, de l'innocuité et de l'efficacité thérapeutique. La démarche scientifique pour réunir toutes ces informations passe nécessairement par des essais précliniques et cliniques. C'est dans ce sens que des outils ont été élaborés par le bureau régional de l'OMS pour l'évaluation des médicaments

issus de la pharmacopée traditionnelle anti-VIH/SIDA(9). Il est souhaitable de définir des fenêtres d'application des traitements traditionnels, qui puissent être facilement exploitables dans le cadre des protocoles nationaux de prise en charge des patients souffrant de VIH/SIDA. A titre d'exemple, au Burkina Faso, les échecs immunologiques et certains effets secondaires observés au cours du traitement par les médicaments antirétroviraux, de même que les infections opportunistes sont des fenêtres reconnues pour l'utilisation de traitements traditionnels (4). Ces fenêtres, loin d'être des contraintes, doivent simplement être considérées comme des opportunités de recherche. A l'opposé, la recherche de plantes pouvant masquer la sérologie VIH ou l'inverser, ne peut être considérée comme une fenêtre acceptable.

LE PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT

Le processus de développement d'un médicament issu de la pharmacopée traditionnelle anti-VIH/SIDA ne diffère pas fondamentalement de celui des autres médicaments à base de plantes. Les informations scientifiques issues des

recherches précliniques et cliniques doivent être protégées par les mécanismes existants de protection des droits de propriété intellectuelle (brevet, marque, dessins et modèles industriels, droit d'auteur, secret d'affaire). Il faut reconnaître que ces mécanismes ne sont pas toujours adaptés à la protection de ce type de savoir traditionnel. C'est pour cette raison que l'Union Africaine (10) et le bureau régional de l'OMS (11,12) ont développé des outils intégrant des mécanismes sui generis de protection du savoir médical traditionnel. Les inventeurs ont besoin du soutien des Etats pour assurer non seulement la protection de leurs inventions mais aussi leur valorisation par la production industrielle. Cette valorisation commence bien entendu par les études de faisabilité, qui prennent en compte la production pilote, l'étude de marché et les démarches pour l'enregistrement. Le médicament, une fois protégé et enregistré, peut maintenant faire l'objet de licence d'exploitation pour une production à grande échelle et une commercialisation dans le circuit officiel. Les étapes suivantes concernent l'inscription dans la liste nationale des médicaments essentiels et l'intégration dans le protocole national de traitement de l'infection à VIH.

LES INTERFERENCES PLANTES/ARV

Les substances naturelles en dépit du bénéfice que certaines d'entre elles apportent aux PvVIH, peuvent avoir une interaction avec les traitements ARV, aux conséquences parfois néfastes pour le patient. Celles qui contiennent des quantités significatives de dérivés (1,8) hydroxyanthracéniques laxatifs, de tanins catéchiques en usage interne peuvent être classées à risque. Il en est de mêmes des plantes hépatotropes et inductrices enzymatiques. Au Burkina Faso, les substances naturelles dites à risque, ont été identifiées, et les professionnels de santé (médecins, pharmaciens et tradipraticiens de santé) sont sensibilisés pour conseiller les patients dans le but de favoriser un usage rationnel de ces produits (4,16,17,18).

LES SUCCESSES

Les patients souffrants de VIH/SIDA ont recourt à des substances naturelles pour traiter les mycoses rebelles, le zona, les poussées herpétiques

et les affections diarrhéiques(4,6). Au Burkina Faso, les sucs issus de l'expression des feuilles fraîches de *Mytracarpus scaber* et de *Cassia alata* sont utilisés comme antimycosiques. En

ce qui concerne le zona et les poussées herpétiques, les feuilles fraîches de *Phyllanthus amarus*, la sève de *Mangifera indica*, le gel de *Aloe buettneri* et la galle de *Guiera senegalensis*, sont

les drogues végétales les plus utilisées. La propolis, les parties aériennes de *Euphorbia hirta* et la pulpe du fruit de *Adansonia digitata* sont indiquées dans les affections diarrhéiques. Des substances naturelles sont également recommandées pour la récupération immunologique et nutritionnelle, le traitement précoce de l'infection à VIH et la réduction des effets secondaires des traitements ARV. Il s'agit respectivement pour les plus importantes d'entre elles, des feuilles de *Moringa oleifera*, de la pulpe du fruit de *Detarium microcarpum*, de la spiruline et du pollen issu de la ruche.

Euphorbia hirta L.



Aloe buettneri A. Berger



En ce qui concerne les évaluations, de nombreuses plantes africaines (*Ancistrocladus abbreviatus*, *Fagara xanthoxyloides*, *Combretum micranthum*, *Phyllanthus amarus*, *Guiera senegalensis*, *Moringa oleifera*, etc.) ont déjà fait l'objet d'évaluations précliniques (13,14,15,17,19,20). Malheureusement, très peu d'études cliniques ont été réalisées suivant les normes internationales, pour établir la tolérance et l'efficacité des traitements proposés (essais cliniques randomisés phases I, II et III, en double aveugle, contrôlé par un traitement conventionnel ou un placebo). Cette situation est en partie imputable au caractère très complexe du traitement de l'infection à VIH.

Au Burkina Faso, 02 médicaments préparés à partir de plantes fréquemment utilisées par les tradipraticiens de santé pour le traitement de l'infection à VIH, sont en cours de développement avec le concours du bureau régional de l'OMS. Il s'agit du FMG341 et du PMG151. Ces médicaments ont déjà franchi les étapes de l'évidence ethnométricale et de l'essai clinique comparatif phase II, randomisé en double aveugle (publication en cours).

LES DIFFICULTES

Les difficultés ne manquent pas dans le processus de développement des médicaments issus de la pharmacopée

traditionnelle anti-VIH/SIDA. La première difficulté concerne le coût élevé des évaluations précliniques et surtout cliniques. En outre, les plateaux techniques des laboratoires ne sont pas suffisamment complets pour effectuer certaines analyses comme les tests de résistances croisées avec les médicaments antirétroviraux. La deuxième difficulté est d'ordre pharmaceutique. En effet, la fabrication d'un placebo comparable au médicament qui doit être testé, est un obstacle majeur pour l'évaluation clinique des médicaments présentés sous forme de poudres végétales ou d'extraits bruts. Une autre difficulté importante concerne la faiblesse de recrutement des patients asymptomatiques pour les essais cliniques.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La recherche et le développement des médicaments traditionnels est très active dans les pays de la région africaine. Les résultats déjà obtenus sur les évaluations ethnométricales et précliniques sont encourageants et méritent d'être approfondis par des essais cliniques standards. Certaines plantes africaines ont montré en études précliniques une activité anti-VIH significative. Les perspectives concernent la poursuite des essais cliniques et la constitution des dossiers d'enregistrement. 📧

REMERCIEMENTS

A l'OMS/AFRO pour le soutien à la recherche, aux tradipraticiens de santé du Burkina pour la collaboration, et à toute l'équipe du Centre de recherche biomoléculaire Anigoni, au Burkina Faso.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 ONUSIDA (2009), rapport sur l'épidémie mondiale de VIH/SIDA. ONUSIDA/09.36F/JC1700F http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_fr.pdf
- 2 Fonds Mondial (2010), rapport annuel de lutte contre le SIDA, le paludisme et la tuberculose rapport annuel tuberculose rapport annuel <http://www.theglobalfund.org/fr/publications/progressreports/2010/>
- 3 OMS (2001). Promouvoir le rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé : stratégie la région africaine. Organisation mondiale de la santé, bureau régionale pour l'Afrique, Brazzaville, AFR/RC50/R3 <http://www.afro.who.int/fr/cinquantieme-session.html>
- 4 Nikiema J. B., Djierro K., Simporé J., Sia D., Sourabie S., Gnoula C. et Guissou I. P. Stratégie d'utilisation des substances naturelles dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH : expérience du Burkina Faso *Ethnopharmacologia* 2009 ; 43 : 47- 51.
- 5 OMS (1990). Rapport de la consultation sur le sida et la médecine traditionnelle : contribution possible des tradipraticiens. Francistown, Botswana.
- 6 Pousset J. L. (1989) Plantes médicinales africaines. ACCT, Paris, P. 156.
- 7 Bruneton J. (2009) Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales, 4ème édition : Paris, Lavoisier tech. P. 915.
- 8 Lyons L. et Nambiar D.. (2005) Un guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec le VIH. 1ère édition Catie 60p
- 9 World Health Organization (2004). Guidelines on clinical study of traditional medicines in WHO African Region. WHO Regional Office for Africa, Brazzaville (Document reference AFR/TRM/04.4).
- 10 Ekperé JA (2001). The OAU's Model Law. Organization of African Unity, STRC, Lagos Nigeria
- 11 World Health Organization. Guidelines on national policy for the protection of traditional medical knowledge and access to biological resources in WHO African Region. WHO Regional Office for Africa, Brazzaville (In press).
- 12 World Health Organization. Regulatory Framework for the Protection of Traditional Medical Knowledge and Access to Biological Resources. WHO Regional Office for Africa, Brazzaville (In press).
- 13 Calixto J. B., Santos A. R., Cechinel Filho V, Yunes R. A. (1998) A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Med. Res. Rev.* 18 (4), 225-258.
- 14 Cos P., Maes L., Vlietinck A., Pieters L. (2008) Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection - an update (1998 - 2007). *Planta med.* 74 (11), 1323-1337.
- 15 Jadhav, S. L. Sharma, S. R. Pal, S. C. Kature, S. B. Kature, V. S. (2000). Chemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* Lam and *M. concanensis* Nimo. *Indian drugs.* 2000, vol. 37, no 3, pp. 139 – 144.
- 16 Lee L. S., Andrade S. A. and Flexner C. (2006) Divisions of Clinical Pharmacology: Interactions between Natural Health Products and Antiretroviral Drugs: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects; 43: 1052-1059.
- 17 Martin KW, Ernst E. (2003) Antiviral agents from plants and herbs: a systematic review. *Antivir. Ther.* 8(2), 77-90.
- 18 Ministère de la Santé/Direction de la Promotion de la Médecine et de la Pharmacopée Traditionnelles (2007). Risques d'interactions médicaments ARV/plantes médicinales du Burkina Faso : 1ère édition. 36 p.
- 19 Notka F., Meier G., Wagner R. (2004). Concerted inhibitory activities of *Phyllanthus amarus* on HIV replication *in vitro* and *ex vivo*. *Antiviral Res.* 64(2):93-102
- 20 Vlietinck A. J., de Bruyne T., Apers S., Pieters L. A. (1998) Plant derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta medica*; 64, 97-109.