

PROMOTION DE LA MÉDECINE TRADITIONNELLE DU BURKINA FASO : ESSAI DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT ANTIDRÉPANOCYTAIRE, LE FACA

Jean Baptiste Nikiema ^{1,4}
Badiore Ouattara ²
Rasmane Semde ⁴
Kadidja Djierro ⁴
Mahamadou Compaore ⁴
Innocent Pierre Guissou ^{2,3}
Ossy MJ Kasilo ⁵

- 1 Laboratoire de Pharmacognosie et de Phytothérapie, UFR-SDS, Université de Ouagadougou, Burkina Faso
- 2 Institut de Recherche en Sciences de la santé, IRSS, Ouagadougou, Burkina Faso
- 3 Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, UFR/SDS, Université de Ouagadougou, Burkina Faso
- 4 Direction général de la pharmacie, du médicament et des laboratoires, Ministère de la santé, Ouagadougou, Burkina Faso
- 5 Bureau régional 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

La recherche et le développement de médicaments antidrépanocytaires est une priorité en Afrique, où vivent la grande majorité des personnes souffrant de drépanocytoses. C'est dans ce sens que le FACA a été développé au Burkina Faso, à partir de la Médecine Traditionnelle et avec le soutien du bureau régional de l'OMS. Les propriétés antifalciformantes, anti-inflammatoires, antipyrétiques et myorelaxantes ont été évaluées. Il en est de même de la toxicité. Les plantes composant le FACA, agissent en synergie contre les principaux symptômes de la crise drépanocytaire. Administré en évaluation clinique, le FACA est bien toléré et réduit de manière significative, la fréquence des crises. Après son autorisation de mise sur le marché, le FACA fait maintenant l'objet d'une production industrielle.

ABSTRACT

Research and development of antisickling medicines is a priority in Africa, which has the largest number of people suffering from sickle-cell anaemia (drepanocytosis). The antisickling medicine FACA (a combination of *Fagara xanthoxyloides* and *Calotropis procera*) was developed in Burkina Faso, starting from a traditional medicine, and with the support of the WHO-AFRO. Antisickling,

anti-inflammatory, antipyretic and muscle relaxant properties were tested, as well as toxicity. The plants that make up FACA act in synergy against the principal symptoms of the sickle cell anaemia. Administered in clinical conditions, FACA is tolerated well and significantly reduces the frequency of crises. After gaining approval for commercialization, FACA is now being produced industrially.

SUMÁRIO

A investigação e o desenvolvimento de medicamentos contra a drepanocitose constituem uma prioridade em África, onde vive a grande maioria das pessoas que sofrem de drepanocitose. É nesse sentido que o FACA (a combinação de *Fagara xanthoxyloides* com *Calotropis procera*) foi desenvolvido no Burkina Faso, a partir da Medicina Tradicional e com o apoio do gabinete regional da OMS. As propriedades anti-falciformes, anti-

inflamatórias, antipiréticas e miorelaxantes foram avaliadas. O mesmo se passa com a toxicidade. As plantas que compõem o FACA actuam em sinergia contra os principais sintomas da crise drepanocitária. Administrado em avaliação clínica, o FACA é bem tolerado e reduz de forma significativa a frequência das crises. Após a sua autorização de introdução no mercado, o FACA é agora objecto de produção industrial.

La drépanocytose est un problème majeur de santé publique dans les pays en développement, mais aussi en Europe et en Amérique du nord, où les populations originaires d'Afrique sont significativement représentées (1,2). La drépanocytose est une des cinq maladies prioritaires avec le paludisme, le HIV/SIDA, le diabète, et l'hypertension artérielle pour lesquelles le bureau régionale de l'OMS soutien la recherche et le développement des médicaments issus de la Pharmacopée Traditionnelle. Elle concerne plus de 4% de la population mondiale, avec essentiellement une anomalie de l'hémoglobine. Sa prévalence sur le continent africain atteint 5 à 7% de la population et sa fréquence est maximale en Afrique sub-saharienne. Dans certains pays comme le Cameroun et la République Démocratique du Congo, cette prévalence atteint 30 à 40% de la population (3,4). Au Burkina Faso, les hémoglobinoses représentaient 37,66% de la population totale avec une fréquence d'environ 16,8% pour la drépanocytose. En 1991, le taux de létalité de la maladie drépanocytaire était de 13% en milieu pédiatrique burkinabé ; et en 2001, 29,5% des nouveaux nés étaient porteurs d'une anomalie de l'hémoglobine. Parmi ceux-ci, 2,8% étaient porteurs d'une drépanocytose majeure soit 2,03% d'Hb SC et 0,74% d'Hb SS (1,5,6).

Le profil épidémiologique de la drépanocytose qui touche habituellement des populations pauvres, en fait une maladie tropicale négligée. En effet, les laboratoires pharmaceutiques pays développés ne lui accordent pas suffisamment d'attention. De ce fait, les traitements sont rares et les innovations ne peuvent venir principalement que des institutions de recherche des pays africains. C'est dans ce contexte qu'une équipe de recherche du Burkina Faso dirigée par le Professeur Innocent Pierre Guissou, développe depuis 20 ans un médicament issu du savoir médical traditionnel. Il s'agit du FACA, qui vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Nous nous proposons d'aborder ici, le processus de développement de ce médicament, à travers les évaluations précliniques et cliniques, ainsi que la valorisation industrielle.

LES EVALUATIONS PRECLINIQUES

Les enquêtes ethnobotaniques peuvent être considérées comme la première étape des évaluations précliniques. Elles ont permis d'identifier une recette préparée par un tradipraticien de santé à partir de 2 plantes, *Fagara xanthoxyloides* (Rutaceae) et *Calotropis*

procera (Asclepiadaceae), et traditionnellement utilisées dans le traitement de la drépanocytose (7). Une convention de partenariat a été ensuite signée entre l'équipe du Professeur Guissou et le tradipraticien de santé, détenteur des connaissances traditionnelles sur la recette.

Les évaluations précliniques ont porté sur les tests pharmacologiques et toxicologiques réalisés à partir d'extraits aqueux, hydro-alcooliques et à l'acétate d'éthyle. Les propriétés antifalciformantes, anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques et myorelaxantes, ont été évaluées non seulement sur la recette, mais également sur chaque plante prise séparément. Les figures 1, 2 et 3, résument les principaux résultats obtenus (8,9,10,11).

PRÉPARATION DES EXTRAITS AQUEUX

Chaque extraction consiste à mélanger 250 g de poudre d'écorces de racines séchées avec 1000 mL d'eau distillée et désionisée. Le mélange est laissé en macération à température ambiante et sous agitation magnétique, puis filtré. La durée de la macération est respectivement de 1 heure 30 minutes pour *Calotropis* et de 12 heures pour *Fagara* et FACA. Le filtrat obtenu est centrifugé à 2000 tours par minute pendant cinq minutes. Le surnageant

Figure1. Evolution du taux de drépanocytes en fonction du temps de contacts avec les extraits totaux (Fa : Fagara, Ca : Calotropis, FACA : Fa + Ca)

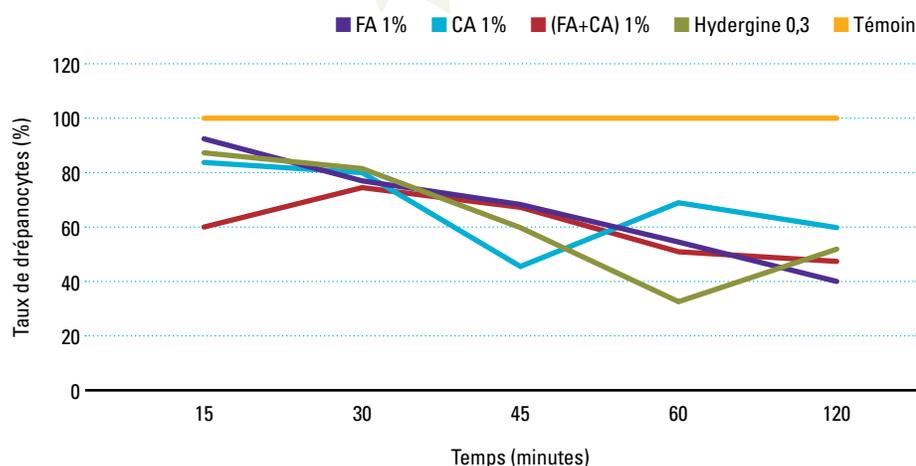
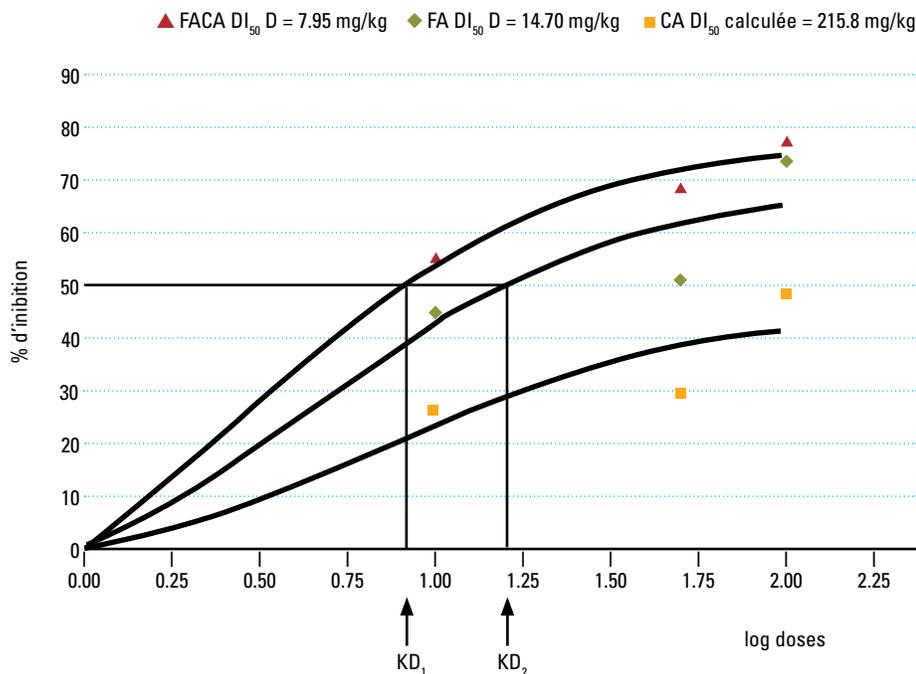


Figure2. Evolution du % d'inhibition de l'élévation de la température en fonction du logarithme de la dose des extraits totaux (Fa : Fagara, Ca : Calotropis, FACA : Fa + Ca)



(extrait aqueux) est congelé à -5°C puis lyophilisé à -50°C . Les résidus (lyophilisats) ont été conditionnés dans des flacons opaques en verre de couleur brune et conservés dans un dessiccateur tout au long des tests pharmacologiques

EVALUATION DES PROPRIÉTÉS ANTI-FALCIFORMANTES

Les propriétés antifalciformantes ont été évaluées dans un premier temps à partir des extraits totaux qui sont les lyophilisats des macérés aqueux des écorces de racines de Fagara et/ou de Calotropis. Cette évaluation a ensuite servi de test pharmacologique de bioguidage pour l'isolement des principes actifs. C'est ainsi qu'un fractionnement bioguidé de l'extrait aqueux le plus actif, celui du Fagara, a permis d'identifier les Burkinabines comme principes actifs antifalciformantes extractibles par l'acétate d'éthyle.

EVALUATION DES PROPRIÉTÉS ANTIPYRÉTIQUES

Les propriétés antipyrétiques ont été évaluées à partir des extraits totaux qui sont les lyophilisats des macérés aqueux des écorces de racines de Fagara et/ou de Calotropis.

Les résultats des tests pharmacologiques montrent que les plantes composant le

FACA, agissent en synergie, au niveau des différentes propriétés pharmacologiques évaluées. En outre, sa toxicité est faible, avec une dose létal 50 (DL50) de 600 mg/kg (11). Le bioguidage a permis d'isoler et d'élucider les structures de 3 molécules antifalciformantes nouvelles (figures 4, 5 et 6), les burkinabines A, B et C, à partir de *Fagara xanthoxyloides* (10). Les dérivés de l'acide benzoïque, isolés par l'équipe de Sofowora (14,15), ne sont probablement pas les seuls acides phénols actifs de cette plante.

LES EVALUATIONS CLINIQUES

L'évidence ethnomédicale a été tout d'abord évaluée sur un échantillon de 30 enfants atteints d'hémoglobinoses SS et SC (7,12). Le FACA, administré à la dose de 160 mg /jour, réduit de manière significative le pourcentage de drépanocytes chez l'enfant drépanocytaire. Le suivi des paramètres biologiques relatifs à la tolérance hépatique et rénale, indique que le FACA est bien toléré (13). A la suite de l'évidence ethnomédicale, un essai clinique randomisé Phase II, en double aveugle a été réalisé. Les résultats de cet essai confirment l'efficacité et la tolérance du FACA dans la prévention et le traitement de la crise drépanocytaire.

Figure 3. Evolution de la relaxation du duodénum de rat contracté par l'acétylcholine ou le chlorure de baryum, en fonction de la concentration d'extrait total de *Fagara*

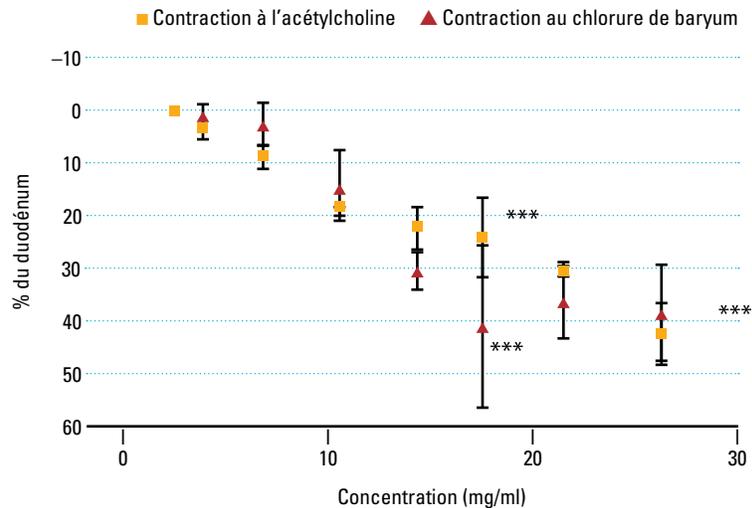


Figure 4. Structure de la burkinabine A

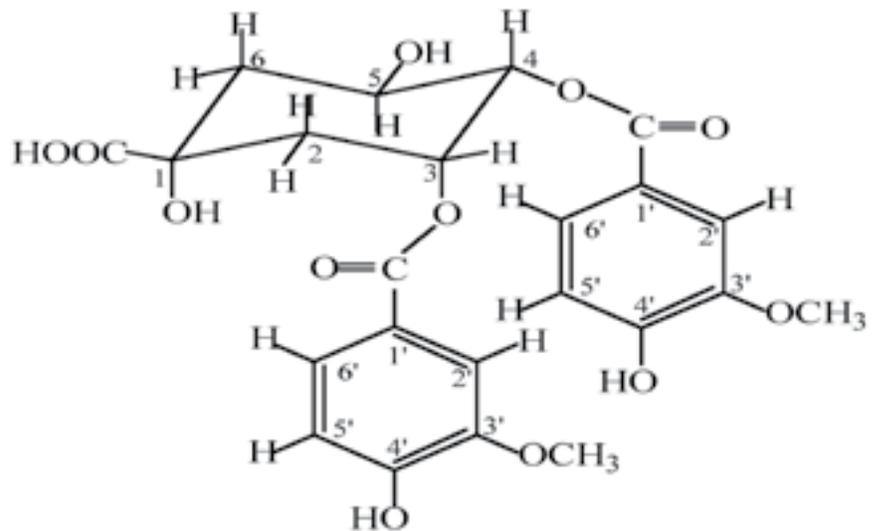


Figure 5. Structure de la burkinabine B

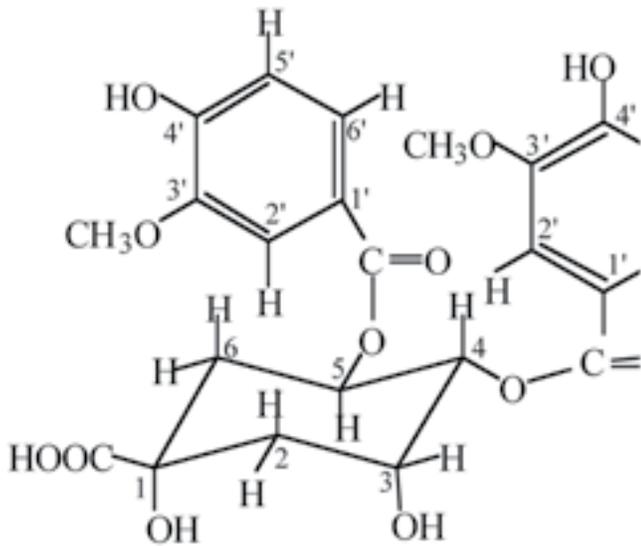
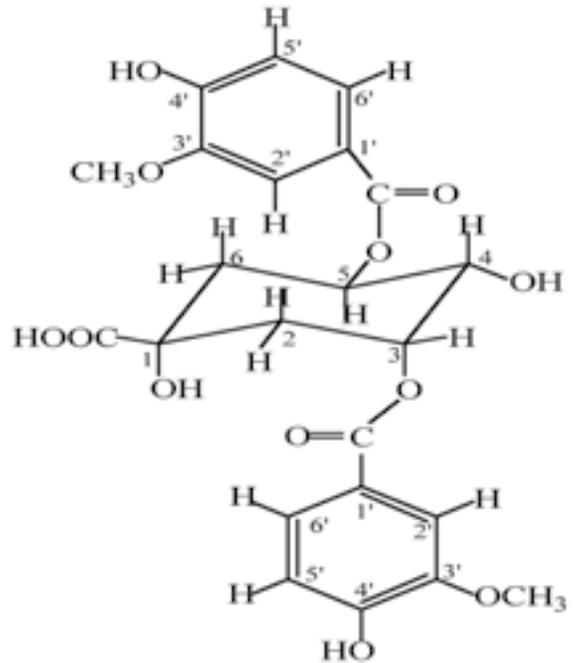


Figure 6. Structure de la burkinabine C



LE PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT

La recherche sur le FACA a permis de réunir des données scientifiques portant sur la qualité pharmaceutique, l'innocuité et l'efficacité, notamment à travers les évaluations précliniques et cliniques. Cependant, ces données ne suffisent pas pour la valorisation industrielle du médicament. En effet, la sécurisation de l'approvisionnement des matières premières constitue un sérieux défi, plus particulièrement

au Burkina Faso, un pays situé dans la bande sahélienne. Fort heureusement la situation se présente différemment pour les 2 plantes composant le FACA. *Calotropis procera*, est une plante abondante, très répandue sur l'ensemble du territoire, et sa matière première est suffisamment constante. La récolte de *Calotropis procera* dans les zones de peuplement naturel, est donc acceptable. En revanche, la situation est différente pour *Fagara xanthoxyloides*, une plante menacée de disparition au Burkina Faso. En outre, les études réalisées dans le cadre de la faisabilité industrielle montrent une variabilité significative dans

la teneur en principes actifs, en fonction des saisons et des zones de peuplement naturel. Un contrôle systématique de la matière première est donc nécessaire. Pour faire face à cette difficulté, l'équipe du Professeur Guissou, expérimente, dans la région de Bobo-Dioulasso (une ville située à 360 km à l'ouest de Ouagadougou), la culture à grande échelle de *Fagara xanthoxyloides*.

C'est dans ce contexte caractérisé par le succès des évaluations précliniques et cliniques, et surtout une maîtrise de la chaîne de production, que l'autorité nationale de réglementation

pharmaceutique du Burkina Faso a accordé une autorisation de mise sur le marché pour le FACA. Conformément aux outils développés par le bureau régional pour l'Afrique de l'OMS (16-17), le dossier technique du FACA a été examiné au préalable, par un comité d'experts d'homologation des médicaments. Le FACA est maintenant produit de façon industrielle par U-Pharma.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La recherche et le développement du FACA a non seulement permis de réunir les données scientifiques nécessaires à son enregistrement, mais aussi d'aboutir à une valorisation

industrielle de ce médicament. Cette valorisation ne peut se poursuivre sans la sécurisation de l'approvisionnement des matières premières notamment par la culture des plantes médicinales, suivant les bonnes pratiques. La perspective la plus immédiate concerne l'inscription du FACA sur la liste nationale des médicaments essentiels. ☺

REMERCIEMENTS

A l'OMS/AFRO pour le soutien à la recherche.
Aux tradipraticiens de santé du Burkina pour la collaboration. A toute l'équipe du Professeur Innocent Pierre Guissou.

RÉFÉRENCES 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., Simpore 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 Ekpere 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.