

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE  
Union - Discipline - Travail

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR,



U.F.R. SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES

ANNEE 2003 - 2004

N :

**MEMOIRE**  
Pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETUDES APPROFONDIES (D.E.A.)**  
CONCEPTION, ELABORATION ET EVALUATION  
DES MEDICAMENTS ISSUS DE LA PHARMACOPEE AFRICAINE  
Option : Chimie analytique - Expertise analytique

Par  
**BONY FRANCOIS NICAISE**  
Pharmacien - Ancien interne des hôpitaux  
Assistant chef de clinique - Chimie analytique

THEME :

**PROJET DE DOSSIER D'HOMOLOGATION  
DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES  
ISSUS DE LA PHARMACOPEE AFRICAINE**

Soutenue publiquement le.....

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur ATINDEHOU Eugène, Professeur titulaire  
Directeur de mémoire : Monsieur MALAN KLA Anglade, Professeur titulaire  
Asseseurs : Monsieur DIAFOUKA François, Maître de Conférences  
Madame VANGHA-MANDA Obouo Madeleine, Chargé de recherche

**Directeur du DEA**  
KABLAN Brou Jérôme, Professeur agrégé

**Coordinateur**  
DIAFOUKA François, Maître de Conférences

## REMERCIEMENTS

*Professeur MALAN KLA Anglade*

*Pour votre confiance, vos conseils et votre encadrement.*

*Madame VANGHA-MANDA Obouo Madeleine*

*Pour votre aide et soutien.*

*Madame AKE Michèle (Professeur agrégé)*

*Pour vos conseils et votre disponibilité.*

*Docteur Mensah Jonas*

*Pour votre aide*

*Au Personnel du département de chimie Analytique, Bromatologie, Chimie Générale et Minérale*

## A NOS MAÎTRES ET JUGES

**Monsieur ATINDEHOU Eugène,**

Professeur titulaire de chimie analytique

Chef du département de chimie analytique, chimie générale et minérale à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques

Chef de service de la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody

*Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. nous vous en sommes reconnaissant*

-----  
**Monsieur MALAN KLA Anglade**

Professeur titulaire de chimie analytique

Directeur de l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques

Directeur du DESS de contrôle de qualité des médicaments, des aliments et des produits cosmétiques

*Nous vous remercions pour votre cordialité et vos commentaires qui nous ont permis de réaliser ce travail.*

*Soyez assuré de notre respectueuse et profonde admiration.*

-----  
**Monsieur DIAFOUKA François**

Maître de conférences des Sciences biologiques et praticien hospitalier

Biologiste des hôpitaux

Chef du Laboratoire des urgences du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody

Spécialiste en biologie de la reproduction humaine

Sous-Directeur chargé de la recherche à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques

*Vous avez accepté de siéger au sein de ce jury. veuillez accepter notre profonde gratitude*

-----  
**Madame VANGHA-MANDA Obouo Madeleine**

Botaniste Systématicienne, Chargée de recherche à l'UFR Biosciences, Chargée de cours de maîtrise pharmacopée et médecine traditionnelle à l'université d'Abobo-Adjamé

Directrice coordinatrice du Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle (PNPMT)

*La spontanéité avec laquelle vous nous avez reçu et aidé. nous a profondément marqué.*

*Acceptez nos sincères reconnaissance et remerciement.*



## INTRODUCTION

Les médicaments à base de plantes sont très utilisés dans le monde dans la prise en charge thérapeutique. Et la reconnaissance de leur valeur pharmacologique, clinique, pharmaceutique et économique continue de croître, bien que cela varie fortement selon les pays

Les contrôles législatifs relatifs aux plantes médicinales n'ont pas évolué autour d'un modèle de contrôle structuré. Les pays définissent de différentes manières les plantes médicinales ou les produits qui en sont tirés, et ils ont adopté plusieurs approches pour la préparation, la fabrication, l'octroi de licences et la commercialisation.

L'assemblée mondiale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a adopté plusieurs résolutions qui soulignent qu'une large frange de la population dans beaucoup de pays en développement compte encore sur la médecine traditionnelle, et que les tradipraticiens représentent une ressource potentiellement importante pour les soins de santé primaires. En 1978, la Déclaration d'Alma-Ata a recommandé, entre autres, l'inclusion des remèdes traditionnels dont l'efficacité a été prouvée dans les politiques et les mesures réglementaires nationales relatives aux médicaments. (20)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini de nouvelles stratégies pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005 avec des actions au niveau politique, mais aussi des mesures pour une innocuité, une efficacité, une qualité et un accès à un usage rationnel de la médecine traditionnelle.(1,12)

En Afrique, plus de 80% de la population utilisent la médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins de soins de santé.

En effet, dans ses recommandations de 1993, l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA), a encouragé les gouvernements africains à organiser la médecine et leurs pharmacopées traditionnelles.

Pour développer la médecine traditionnelle comme source de soins de santé, un certain nombre de problèmes doivent être résolu : (1)

- \* une politique précise
- \* la garantie de sécurité, efficacité et qualité
- \* l'accessibilité

- \* l'utilisation rationnelle prenant en considération les aspects de propriété intellectuelle
- \* l'appréciation du coût/efficacité.

En Côte d'Ivoire de nombreuses études ont été réalisés sur les plantes (11, 28), mais la plupart de ces études ont été partielles et n'ont pas suivi un schéma logique pour aboutir à l'élaboration de médicaments à base de plantes.

Et aussi la Côte d'Ivoire comme certains pays africains ne dispose pas de texte spécifique pour l'enregistrement des médicaments à base de plantes.(4, 21)

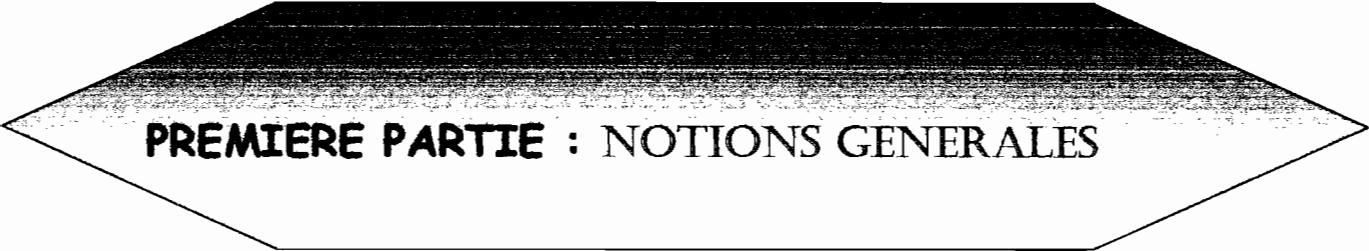
Cette étude qui s'inscrit dans le cadre de la valorisation de la pharmacopée africaine a pour objectif général de proposer des lignes directrices devant permettre l'homologation de médicaments standardisés à base de plantes par les autorités en Côte d'Ivoire.

Les objectifs spécifiques étant de :

- Maîtriser les notions de médecine traditionnelle
- Etablir un schéma d'élaboration de médicament à base de plantes
- Proposer la composition d'un dossier d'homologation des médicaments à base de plantes

Pour atteindre ces objectifs notre travail se subdivise en deux parties :

- La première définissant les différentes notions utilisées en médecine traditionnelle et un schéma sur l'élaboration standardisée des médicaments à base de plantes
- Et la seconde indiquant les différents éléments constitutifs d'un dossier pour l'homologation des médicaments à base de plantes dans la région africaine.



**PREMIERE PARTIE : NOTIONS GENERALES**

## I/ MEDECINE TRADITIONNELLE

### I-1/ DEFINITION

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la médecine traditionnelle comme un ensemble de connaissances, de savoirs, de techniques de préparation et d'utilisation de substances et de pratiques explicables ou non, basées sur les fondements socioculturels et religieux des communautés africaines. Cet ensemble de connaissances et de pratiques s'appuie sur les expériences vécues et les observations transmises de génération en génération et qui servent à diagnostiquer, prévenir et/ou éliminer un déséquilibre physique, mental ou social. (15, 16)

En Afrique, en Asie et en Amérique latine, différents pays font appel à la médecine traditionnelle pour répondre à certains de leurs besoins au niveau des soins de santé primaires. En Afrique, jusqu'à 80 % de la population a recours à la médecine traditionnelle.

Dans les pays industrialisés, la médecine «complémentaire» ou «parallèle» est l'équivalent de la médecine traditionnelle.

### I-2/ PRATICIENS OU ACTEURS DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE

Les acteurs ou praticiens de la médecine traditionnelle sont constitués par :

#### ❖ Tradipraticien de santé

Le tradipraticien de santé est une personne reconnue par la communauté dans laquelle elle vit, comme compétente pour diagnostiquer des maladies et invalidités y prévalant, mener des activités de prévention et dispenser des soins de santé grâce à des traitements spirituels, des techniques manuelles et exercices et ou l'emploi de substances d'origine végétale, animale et ou minérale. (14,15, 22)

Les tradipraticiens de santé sont généralement les guérisseurs, herboristes, naturothérapeutes et Phytothérapeutes.

#### ❖ Autres praticiens ou acteurs

- Accoucheuses traditionnelles
- Psychothérapeutes
- Les tradipraticiens assimilés (Rebouteux, Chirothérapeutes)
- Spiritualistes (comians, devins, féticheurs, exorcistes, occultistes, ...)
- Aromathérapeutes ;
- Apithérapeutes.



## **I-3/ MEDICAMENTS A BASE DE PLANTE**

### **I-3-1/ Médicament**

L'article L-511 nouveau du code de la santé publique (article premier de la loi n° 65-250 du 04/08/65, donne la définition officielle en Côte d'Ivoire) :

« On entend par médicament, toute drogue, substance ou composition présentés comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et conditionnées en vue de l'usage au poids médicinal et tout produit diététique qui renferme dans sa composition, des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elle-même des aliments mais dont la présence confère à ce produit soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve».

### **I-3-2/ Médicament traditionnel**

Médicament conçu et développé par un tradipraticien de santé, constitué d'une ou plusieurs substances d'origine naturelle (drogues naturelles ou matières premières) c'est-à-dire soit à partir de végétaux (drogues végétales), soit d'animaux (drogues animales), ou soit à partir de minéraux (drogues minérales) ou un mélange de tels éléments. Il n'est pas destiné à être injecté ni par voie intraveineuse ni par voie intramusculaire.(22)

### **I-3-3/ Médicament traditionnel amélioré**

Le médicament traditionnel amélioré ( tradimédicament ) est un médicament traditionnel ayant subi des modifications afin d'en améliorer la présentation, le goût, le conditionnement et les modalités d'utilisation tout en conservant l'efficacité et la sécurité d'emploi. (22)

### **I-3-4/ Médicament à base de plantes**

#### *- Médicaments à base de plante*

Les médicaments à base de plante sont définis selon l'OMS (19) comme des produits médicinaux finis et étiquetés qui contiennent comme principe actif exclusivement des plantes (partie aérienne ou souterraine), d'autres matières végétales ou des associations des plantes à l'état brut ou sous forme de préparation.

Les produits végétaux comprennent les sucres, les gommes, les huiles grasses, les huiles essentielles et autres substances de cette nature.

Exceptionnellement dans certains pays les médicaments à base de plantes peuvent contenir par tradition des principes actifs naturels, organique ou inorganique qui ne sont pas d'origine végétale.

- *Drogues végétales*

Les drogues végétales sont des substances, issues de plantes fraîches ou desséchées, utilisées à des fins thérapeutiques.

Les drogues végétales sont parfois des plantes entières, le plus souvent des parties de plantes (racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, graines...). Elles comprennent aussi des sucres retirés par incisions du végétal vivant (oléo-résines, gommes, latex, etc.).

- *Préparations à base de drogues végétales*

Les préparations à base de drogue(s) végétale(s) sont constituées par des drogues végétales en fragments ou en poudre, des extraits, des teintures, des huiles grasses, des huiles essentielles, des sucres exprimés par pression, etc., obtenus à partir de drogues végétales et des préparations dont la production met en œuvre des opérations de fractionnement, de purification ou de concentration.

- *Principes actifs*

Les principes actifs sont des drogues végétales ou des préparations à base de drogue(s) végétales, que les constituants à effet thérapeutique soient connus ou non.

- *Constituants à effet thérapeutique*

Les constituants à effet thérapeutique sont des substances ou groupes de substances, chimiquement définis, dont la contribution à l'effet thérapeutique d'une drogue végétale ou d'une préparation est connue.

- *Traceurs*

Les traceurs sont des constituants d'une drogue végétale chimiquement définis qui présentent un intérêt pour la réalisation des contrôles. Les traceurs peuvent servir à calculer la quantité de drogue végétale ou de préparation présente dans le produit fini, dès lors que la quantité de ce traceur dans la drogue végétale ou la préparation a été déterminée.

### I-3-5/ Classification des médicaments à base de plantes

Il y a différents types de médicaments à base de plantes disponibles sur le marché africain, depuis les matières premières améliorées à base de plantes et bien conditionnées, jusqu'aux produits importés à base de plantes médicinales. Il est difficile d'homologuer tout médicament traditionnel dans la région africaine sans une classification appropriée des produits.

Un comité régional d'expert de l'OMS Afrique (OMS/AFRO) sur la médecine traditionnelle créé en Mai 2001 a établi une classification en quatre catégories des médicaments de la médecine traditionnelle.

La classification est fondée sur le mode de préparation, l'indication et le degré d'innovation dont fait l'objet le médicament issu de la médecine traditionnelle en comparaison au médicament traditionnellement utilisé. (1, 15, 22, 23)

#### - Médicaments à base de plantes de la catégorie 1

Le médicament est préparé par le tradipraticien de santé pour un patient et répond aux caractéristiques suivantes : (Photo 1 page 9)

- il est préparé de manière extemporanée
- il est préparé suivant les méthodes traditionnelles de fabrication
- son innocuité et son efficacité sont garanties par la longue expérience de son utilisation (plus de 3 générations) ;
- les matières premières sont bien connues du tradipraticien et peuvent être fraîches ou sèches ;
- sa conservation est généralement de courte durée;

#### - Médicaments à base de plantes de la catégorie 2

Médicament est issu de la pharmacopée traditionnelle et est couramment utilisé dans la communauté. C'est un médicament traditionnel amélioré. Le médicament de la catégorie 2 répond aux caractéristiques suivantes : (Photo 2 page 9)

- il est préparé à l'avance, conditionné avec un numéro de lot;
- les matières premières entrant dans sa composition sont très bien connues de la population ,
- sa fabrication est réalisée suivant des méthodes qui garantissent sa stabilité et sa standardisation ;
- sa production est semi-industrielle

- son innocuité et son efficacité sont garanties par l'évidence ethnomédicale d'une longue expérience d'utilisation ou par des essais cliniques ouverts si cela est jugé nécessaire par l'autorité compétente ;
- les principes actifs qui le composent sont des matières premières brutes
- les principaux groupes chimiques des matières premières sont connus
- la durée de sa conservation est fixée par des essais de stabilité.

- Médicaments à base de plantes de la catégorie 3

Ce médicament est issu des instituts de recherche et répond aux caractéristiques suivantes : *(Photo 3 page 10)*

- il est préparé à l'avance, conditionné avec un numéro de lot;
- sa production est semi-industrielle ou industrielle ;
- la durée de sa conservation est fixée par des essais de stabilité
- les principes actifs sont des fractions ou des extraits standardisés
- il prend en considération les propriétés biologiques des matières premières, de nouvelles indications thérapeutiques, une formulation galénique avec une spécification du dosage, une connaissance des molécules biologiquement actives
- il est produit suivant les normes de bonnes pratiques de fabrication ;
- son efficacité et son innocuité sont prouvées par des essais pré-cliniques et cliniques conduits suivant les protocoles standards.

- Médicaments à base de plantes de la catégorie 4

Ce médicament est issu des instituts de recherche et répond aux caractéristiques suivantes : *(Photo 4 page 10)*

- il est préparé à l'avance, conditionné avec un Numéro de lot;
- sa production est semi industrielle ou industrielle;
- la durée de sa conservation est fixée par des essais de stabilité ;
- les principes actifs sont des molécules purifiées ;
- il prend en considération les propriétés biologiques des matières premières, de nouvelles indications thérapeutiques, une formulation galénique avec une spécification du dosage, une connaissance des molécules biologiquement actives ;
- il est standardisé et produit suivant les normes de bonnes pratiques de fabrication ;
- son efficacité et son innocuité sont prouvées par des essais précliniques et cliniques conduits suivant les protocoles standards.



Photo 1 (24)

✓ **Catégorie 1 :**  
*Médicament traditionnellement utilisé*

- Principes actifs : matières végétales fraîches ou sèches
- Préparation extemporanée par le tradipraticien pour un patient



Photo 2 (24)

✓ **Catégorie 2 :**  
*Médicament traditionnel amélioré  
(Tradimédicament)*

- Principes actifs sont des matières premières végétales brutes
- Production standardisée avec un conditionnement



Photo 3 (24)

✓ **Catégorie 3 :**

*Médicament issu des travaux des instituts de recherche*

- Les principes actifs sont des fractions ou des extraits végétaux
- Production standardisée avec formulation galénique spécifiant le dosage



Photo 4 (24)

✓ **Catégorie 4 :**

*Médicament issu de recherche scientifique avec production industrielle (Médicament conventionnel)*

- Les principes actifs sont des molécules isolées ou des totum de molécules
- Production standardisée avec formulation galénique et présentation moderne

## II/ ELABORATION DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

### II-1/ CONTEXTE DE LA RECHERCHE SUR LES MEDICAMENTS ISSUS DE PLANTES

Les approches de recherche doivent faire la différence entre les médicaments à base de plantes ayant une longue expérience documentée et celles dont l'utilisation "traditionnelle" n'a pas encore été établie.

Conformément aux Lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes de l'OMS (WHO/TRM/91.4), la règle générale de recherche est qu'il faut tenir compte de l'expérience traditionnelle de la préparation concernée, qui comprend l'utilisation à long terme ainsi que le contexte historico-médical et ethnologique (21, 32)

Une discipline récente, l'ethnopharmacologie aborde l'étude des médecines traditionnelles et de leurs pharmacopées sous un éclairage nouveau; celui apporté par la richesse et la diversité des nombreuses disciplines qui la composent.

L'ethnopharmacologie est 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 oeuvre pour modifier les états des organismes vivants à des fins thérapeutiques, curatives, préventives ou diagnostiques.(8)

L'ethnopharmacologie met en relation les savoirs ancestraux des médecines traditionnelles et les connaissances scientifiques actuelles. Située à l'interface des sciences de l'homme, comme l'ethnologie, l'histoire, la linguistique, et des sciences de la nature, comme la botanique, la pharmacologie, la pharmacognosie, la médecine, l'ethnopharmacologie respecte la tradition, et s'ouvre résolument à l'innovation. Très schématiquement la recherche se déroule en trois temps : (8)

- un travail de terrain qui recensera les pratiques médicales, l'usage des plantes médicinales et les produits d'origine naturelle, partout dans le monde, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement.

- un travail de laboratoire qui, grâce aux outils modernes de la pharmacologie, de la chimie et de la biologie, vise à mieux comprendre et à

définir l'activité thérapeutique de ces substances. L'expérimentation scientifique est en fait guidée par l'usage traditionnel.

- un travail de retour vers le terrain qui comprend des programmes de valorisation de la recherche par la promotion de médicaments à base de plantes efficaces et dépourvus de toxicité et par la publication dans des revues scientifiques des travaux de terrain et de laboratoire.

Cette enquête préalable de faisabilité débouche sur la rédaction d'un protocole d'évaluation qui comprendra plusieurs étapes: (5, 6)

- la réalisation d'un extrait selon le mode de préparation traditionnel;

- le fractionnement chimique de l'extrait et l'évaluation toxicopharmacologique des fractions.

- l'évaluation de l'activité pharmacologique de cet extrait selon les indications thérapeutiques traditionnelles revendiquées ;

En effet la partie de la plante utilisée (feuille, écorce de tige, racines, fruit, etc.), la période de récolte (floraison, maturité, etc.), son état (frais ou sec), les techniques de séchage ou de conservation (température), le solvant (eau, éthanol, mélange hydro-alcoolique), le mode de préparation de l'extrait (macération, décoction, infusion, expression à froid...), le temps d'extraction (5minutes, 4 heures, 1 semaine...), la dose administrée, sont autant de facteurs qu'il convient de définir pour chaque plante car pour une même espèce ils modifient considérablement l'activité pharmacologique. (5, 6)

L'élaboration des médicaments (26) à partir de plantes peut être schématisée comme suit (figure 1) :



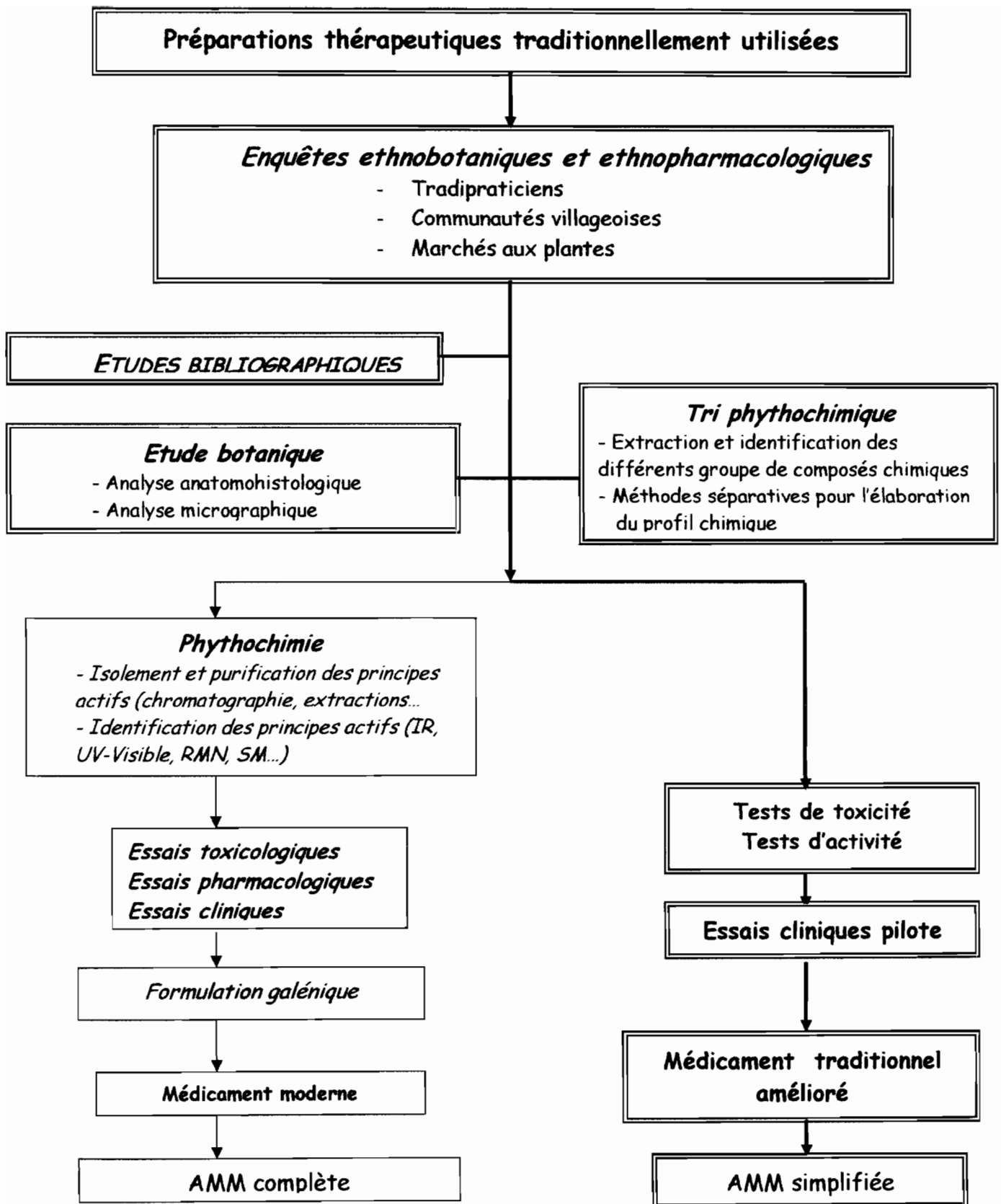


Figure 1 : Schéma d'élaboration d'un médicament à partir de plantes

## **II- 2/ EVALUATION DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES**

Une consultation de l'OMS tenue à Munich (Allemagne) en juin 1991 a élaboré des lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes qui ont été adoptées pour utilisation générale par la sixième Conférence à Ottawa en octobre 1991. Ces lignes directrices (WHO/TRM/91.4) définissent les critères de base de l'évaluation de la qualité pharmaceutique, de la sécurité d'utilisation et de l'efficacité thérapeutique des médicaments à base de plantes afin d'aider les autorités nationales de réglementation, les organisations scientifiques et les fabricants à évaluer la documentation, les soumissions et/ou les dossiers relatifs à ces produits.

Une règle générale de cette évaluation est qu'il faut tenir compte de l'expérience traditionnelle acquise dans l'utilisation de ces produits et de leur contexte médical, historique et ethnologique à travers des descriptions détaillées dans les revues médicales ou pharmaceutiques ou des comptes rendus documentés de leurs applications (19, 21).

Cette évaluation portera sur les différents aspects suivants :

- Données bibliographiques
- Qualité pharmaceutique
- Sécurité d'utilisation (innocuité et tolérance biologique)
- Efficacité thérapeutique

### **II-2-1 / Données bibliographiques**

- Données des enquêtes ethnobotaniques et ethnopharmacologiques

Il faut rédiger les données des enquêtes auprès des acteurs de la médecine traditionnelle sur les usages thérapeutiques traditionnels.

- Données de la littérature

Une étude de la littérature sur les plantes et drogues végétales devra être effectuée et des copies d'articles originaux ou des références de ces de ces articles devront être constitués. (7, 19, 32)

### **II-2-2 / Evaluation de la qualité pharmaceutique**

L'assurance d'une constance de qualité d'un produit d'origine végétale ne peut être obtenue que si cette qualité se trouve préalablement définie au niveau de la matière première de manière rigoureuse et approfondie notamment au plan botanique. Il importe également de connaître

parfaitement les conditions d'obtention de la plante, ces facteurs étant déterminants pour assurer un suivi de l'approvisionnement et, à travers celui-ci, la constance de la matière première végétale.

Les conditions d'obtention conditionnent la qualité du produit fini dans la mesure où la composition qualitative et quantitative peut se trouver affectée au cours des opérations effectuées. (9, 11, 32)

### II-2-2-1 / Etude botanique

Une étude botanique doit être effectuée sur les espèces végétales d'origine même si le principe actif est une préparation à base de drogue(s) végétale(s). (9 ; 10 ; 11)

#### ❖ Nomenclature

- Dénomination scientifique de la plante : genre, espèce (exprimés en latin, en précisant l'auteur), variété, chimio-type... ;
- Synonymes et noms vernaculaires
- Partie (s) employée (s) (drogue végétale)

#### ❖ Description

- Description de la plante (avec photo éventuellement)
- Description de la drogue végétale (avec photo éventuellement)
- Etude anatomohistologique (coupe)
- Etude micrographique (poudre)
- Caractéristiques organoleptiques des préparations

### II-2-2-2 / Etude physico-chimique et biologique

L'étude physico-chimique et biologique va consister à identifier, évaluer et si possible doser divers constituants et paramètres à partir desquels le produit sera défini et qui servira de référence pour les contrôles de routine. (3, 9, 10, 11)

Cette étude permettra de définir l'état de pureté et un profil chimique type (appelé " empreinte digitale") de la préparation ou pour les drogues végétales après extraction par trois solvants de polarité croissante (mise en évidence de la plus grande partie des constituants présents).

### II-2-2-3 / Etude galénique

Les formes galéniques constituent les formes de mises à disposition des principes actifs pour l'organisme. La bonne connaissance de ces formes est de première importance car en phytothérapie il ne suffit pas de choisir une ou des plantes adaptées à un malade mais aussi la meilleure forme d'utilisation en fonction de l'effet attendu. Chaque plante possédera une forme galénique préférentielle pour une affection donnée et pour un niveau d'activité donnée (symptomatique, drainage, rééquilibrage énergétique et endocrinien...). (2)

Une technique de fabrication appropriée et le procédé de standardisation successif garantissent un produit final de haute qualité, contenant toujours la même quantité de principes actifs, reproduisant les mêmes caractéristiques physiques et chimiques pour chaque lot de produit. La standardisation est le seul moyen d'assurer que chaque dose individuelle d'une préparation pharmaceutique fournit ponctuellement le même degré, connu et garanti, d'activité et d'efficacité. (30)

C'est en quelque sorte la façon dont la plante est utilisée dans la tradition qui guide le chercheur sur le choix des méthodes de fabrication ou de préparation. (8)

### II-2-2-4 / Etude de stabilité

Les études de stabilité permettent de maîtriser la variabilité de la qualité des médicaments à base de plantes sous l'action du temps et d'agents extérieurs. (9)

L'appréciation de la stabilité d'un médicament terminé est fondée sur la connaissance de la réactivité chimique et de l'altérabilité du principe actif.

Les études de stabilité seront réalisées dans des conditions de dégradation forcée et aussi en temps réel dans des conditions normales de conservation.

Les études de dégradation forcée constituent une approche de détermination prévisionnelle de la stabilité du principe actif ou du produit fini et ces résultats seront confirmés par les études de la stabilité du médicament terminé en temps réel.

Ces essais portant sur trois lots au minimum doivent prendre en compte les aspects suivants :

- stabilité des principes actifs
- stabilité des caractéristiques essentielles
- conditionnement
- efficacité des conservateurs
- conditions de conservation (température, humidité, lumière)

### II-2-3 / Evaluation de la sécurité d'utilisation

Cette évaluation doit couvrir tous les aspects relatifs à la sécurité d'utilisation du produit (son innocuité et sa tolérance biologique).

L'étude de la littérature et l'examen de la documentation attestant une utilisation traditionnelle prolongée et apparemment inoffensive du médicament sont généralement la preuve de son innocuité. On précisera la durée d'utilisation, la nature des troubles traités, le nombre d'utilisateurs et les pays ayant une expérience du produit. (19, 32)

Si une utilisation traditionnelle prolongée ne peut être attestée ou s'il subsiste des doutes quant à la sécurité du produit des études toxicopharmacologiques devront être effectuées.

#### II-2-3-1 / Evaluation toxicologique

Classiquement, la première étape dans la recherche d'une activité pharmacologique d'une substance débute par l'étude de la toxicité et en particulier par l'évaluation de la dose létale 50 (DL 50) (toxicité aiguë), c'est à dire la dose qui provoque la mortalité de 50 % des animaux. (4)

Il faut réaliser aussi une étude de la toxicité par administration répétée jusqu'à trois mois (toxicité sub-aiguë) et la toxicité chronique (au-delà de trois mois) chez ces mêmes animaux. (9, 32)

#### II-2-3-2 / Evaluation pharmacologique

Elle va porter sur l'étude de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique. (9)

##### ❖ Etude pharmacodynamique

C'est l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que les fonctions soient normales ou expérimentalement altérées.

##### ❖ Etude pharmacocinétique

C'est l'étude du sort que le produit subit dans l'organisme. Elle comprend l'étude de l'absorption, de la répartition, de la biotransformation (ou métabolisme) et de l'élimination.

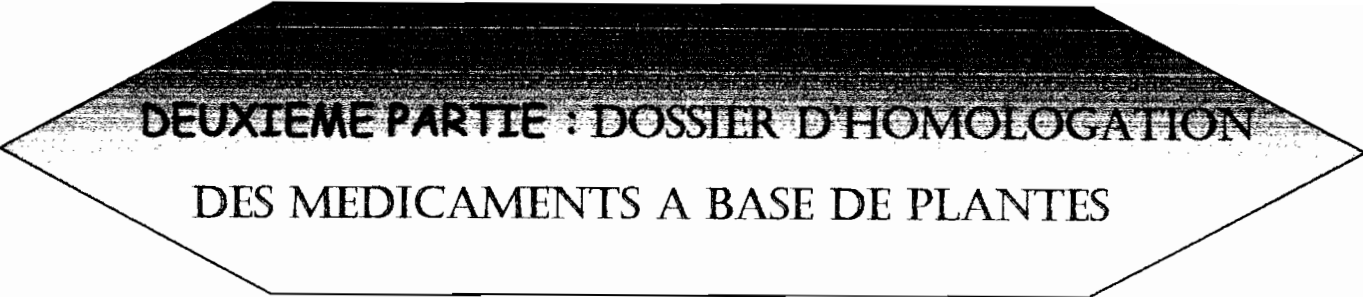
#### **II-2-4 / Evaluation de l'efficacité thérapeutique**

Les preuves d'efficacité exigées dépendront du type d'indication. S'il s'agit du traitement d'affections bénignes ou d'indications générales, on pourra se montrer moins strict et tenir compte de l'utilisation traditionnelle prolongée du produit. Les rapports décrivant les conditions d'utilisation par des acteurs de la médecine traditionnelle ou des patients traités devront être pris en compte. (19, 32)

Lorsque l'usage traditionnel n'est pas établi des études cliniques devront être réalisées pour démontrer l'efficacité des médicaments à base de plantes.

Ces études cliniques basées sur l'évaluation de l'activité pharmacologique (effet pharmacodynamique et propriété pharmacocinétique) chez l'homme et les essais cliniques permettront la mise en évidence de l'effet thérapeutique et la non nocivité du produit à base de plantes dans les conditions normales d'emploi et aussi d'établir une meilleure posologie d'utilisation.

Ces études cliniques seront réalisées selon des protocoles qui seront conformes aux orientations de l'OMS.(32)



**DEUXIEME PARTIE : DOSSIER D'HOMOLOGATION  
DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES**

L'ensemble des médicaments à base de plantes relève de la réglementation générale du médicament.

En effet, pour que les plantes ou les préparations obtenues à partir de ces plantes puissent entrer avec fiabilité dans l'arsenal thérapeutique, il faut au même titre que pour les autres produits d'origine chimique ou biologique, qu'elles répondent à différents critères de constance de qualité et d'innocuité. Il faut que leur activité pharmacologique soit cernée et leur intérêt thérapeutique soit situé dans l'ensemble des médicaments disponibles compte tenu des pathologies visées.

Cette deuxième partie a pour objectif de proposer le contenu d'un dossier d'homologation des médicaments à base de plantes de la région africaine.

Le dossier d'enregistrement proposé est basé sur le modèle standard pour les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) utilisées dans les pays de l'union européenne (27, 29, 31). Et Aussi sur les recommandations de l'OMS Afrique (OMS/AFRO) qui propose un cadre réglementaire applicable à chaque catégorie de médicament à base de plantes au cours de leurs différentes rencontres : novembre 2001 au Zimbabwe (22), avril 2003 en Afrique du Sud (23), juillet 2003 au Cameroun (15) et Octobre 2003 en Côte d'Ivoire (16).

Des exigences réglementaires minimales sont fixées pour l'homologation des médicaments à base de plantes :

- Preuves ethnomédicales de sa longue durée d'utilisation (environ 20 ans) ;
- Preuves de son innocuité et de son efficacité ; basées sur le témoignage d'au moins 20 malades, sans aucune notification d'effets indésirables sérieux ;
- Dossier chimique, pharmaceutique et biologique du produit fini ;
- Données relatives à des tests d'innocuité ;
- Données acceptables relatives à l'innocuité et à l'efficacité, basées sur des études d'observations cliniques mettant en cause au moins 20 malades ;
- Données bibliographiques (articles, publications, thèses, mémoires...) si possible indiquant une utilisation très répandue, l'innocuité et l'efficacité du médicament traditionnel dans diverses communautés.



## II-1/ MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES DE LA CATEGORIE 1

La qualité du remède du tradipraticien constitue un indicateur important des conditions d'exercice de la médecine traditionnelle dans un pays. En effet, la crise économique que traverse la majorité des Etats africains a entraîné une recrudescence des «tradipraticiens» ambulants. Ces derniers vont de porte à porte pour proposer des remèdes traditionnels et aucune responsabilité juridique ne couvre de telles activités dont le danger pour les populations est réel. Il est important que la préparation et la dispensation des remèdes traditionnels restent dévolues à des tradipraticiens qui exercent leur art de guérir dans un cadre légal

Le médicament de la catégorie 1 ne fait pas l'objet d'autorisation de mise sur le marché. Il existe donc pas de dossier le concernant. Cependant le tradipraticien de santé qui désire en faire la commercialisation doit obtenir, au préalable. Une autorisation d'exercice de la médecine traditionnelle délivrée par le Ministre en charge de la santé.

## II-2/ MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES DE LA CATEGORIE 2

De nombreux médicaments de cette catégorie sont déjà tolérés dans des officines de pharmacie et sont également en vente dans les herboristeries. Dans les officines, ils sont souvent classés au rayon de la phytothérapie et sont en vente libre. Ces médicaments sont généralement issus de la pharmacopée traditionnelle et sont couramment utilisés par la communauté avec une amélioration de la présentation et une standardisation de la production (culture des plantes médicinales, récoltes des matières premières végétales et fabrication industrielle). Ce sont de médicaments traditionnels améliorés.

La commercialisation du médicament de la catégorie 2 nécessite l'obtention d'une AMM idée sur la qualité pharmaceutique, l'efficacité et l'innocuité. L'AMM est matérialisée par un document officiel signé du Ministre en charge de la santé après avis technique d'un comité national d'experts. L'avis technique est émis sur la base d'un dossier allégé comprenant trois parties également appelées «dossiers»: administratif, pharmaceutique, toxico-clinique. Tous ces dossiers sont fournis en deux exemplaires chacun.

## II-2-1/ DOSSIER ADMINISTRATIF

une demande adressée au ministre en charge de la santé une copie de l'acte autorisant la création de la structure de production un nombre d'échantillons du modèle de vente fixé par voie réglementaire une preuve du paiement des frais d'enregistrement dont le montant est fixé par voie réglementaire ;

Une proposition de prix grossiste (ou fournisseur) hors taxe une fiche signalétique du produit, en cas de demande d'enregistrement dans un autre pays, joindre l'AMM du pays d'origine ;

## II-2-2/ DOSSIER CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE

- Matières premières les monographies complètes des plantes utilisées comme matières premières ; la dénomination scientifique de chaque plante, synonymes (famille, genre, espèces et variété) et si possible l'auteur du binôme scientifique les noms en langues locales et/ou en langue officielle la brève description des plantes ;

les caractères organoleptiques et microscopiques (coupe et poudre) la distribution géographique et caractéristique de la station de récolte les résultats des essais de stabilité et de contrôle de qualité des matières premières végétales et des excipients (pureté, tests généraux de caractérisation et propriétés physico-chimiques).

- Procédés de fabrication la formule, y compris les excipients le mode et les étapes de fabrication la méthode de contrôle en cours de fabrication les résultats des contrôles des produits intermédiaires un rapport d'expertise concernant les bonnes pratiques de fabrication.

- Produit fini le conditionnement et étiquetage: les informations figurant sur l'étiquette doivent à la fois rassurer le consommateur et lui permettre un usage correct et rationnel du médicament. A ce titre, l'étiquette doit renseigner sur le nom du médicament, la composition qualitative et quantitative, les indications, les contre-indications, la posologie, le mode d'administration, la durée d'utilisation, les principaux effets indésirables, les interactions médicamenteuses, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement, la date d'expiration, le numéro de lot;

Les résultats du contrôle de qualité du produit fini les résultats des essais de stabilité du produit fini en rapport sur les caractères organoleptiques.

### **II-2-3/ DOSSIER TOXICO-CLINIQUE**

Un rapport d'expertise attestant une longue expérience d'utilisation du médicament dans sa forme améliorée ou dans sa forme traditionnelle (au moins 3 générations).

Les risques toxicologiques connus doivent être présentés en détails (risques de toxicité dépendante et/ou indépendante de la dose). Les risques liés à la mauvaise utilisation du médicament ainsi que les possibilités de dépendance physique ou psychique doivent être également indiqués.

- Les enquêtes des instituts de recherche, des rapports de l'OMS, du CAMES et de l'OUA/CSTR seront prises en considération.

- En ce qui concerne les médicaments déjà commercialisés avant l'adoption du présent référentiel les déclarations des pharmaciens seront prises en considération.

- Une bibliographie aussi exhaustive que possible (publications, thèses, mémoires des essais de toxicité déjà réalisés sur les plantes utilisées ou sur des espèces voisines appartenant à la même famille.

### **II-3/ MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES DE LA CATEGORIE 3**

Le médicament de la catégorie 3 est issu de la recherche scientifique sur les plantes médicinales. Il doit faire la preuve de la qualité pharmaceutique, de l'innocuité, de l'activité pharmacologique et de l'efficacité thérapeutique.

L'AMM est accordée par arrêté du ministre en charge de la santé après avis technique d'un comité d'experts. L'avis technique est émis sur la base d'un dossier comprenant 4 parties ; également appelées «dossiers» : administratif, pharmaceutique, toxico-pharmacologique et clinique.

## II-3-1/ DOSSIER ADMINISTRATIF

Une demande adressée au ministre en charge de la santé une copie de l'acte autorisant la création de la structure de production une compilation des protocoles d'accord, notamment une convention de partenariat entre le producteur et un institut de recherche ; - un nombre d'échantillons du modèle de vente fixé par voie réglementaire - une preuve du paiement des frais d'enregistrement fixés par voie réglementaire.

## II-3-2/ DOSSIER CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE

### - Matières premières (extraits)

les monographies complètes des plantes utilisées comme matières premières

la dénomination scientifique de chaque plante, synonymes (famille, genre, espèces et variété) ainsi que l'auteur du binôme scientifique

les noms en langues locales et/ou officielles

la brève description des plantes

les caractères organoleptiques et microscopiques (coupe et poudre)

la distribution géographique et caractéristique de la station de récolte

une méthode de préparation des extraits standardisés

une méthode de contrôle de qualité des extraits ;

les résultats des essais de stabilité et de contrôle de qualité des extraits végétaux utilisés comme matières premières et des excipients (pureté, tests généraux de caractérisation et propriétés physico-chimiques).

### - Fabrication

la formule, y compris les excipients

le mode et les étapes de fabrication

la méthode de contrôle en cours de fabrication

les résultats des contrôles des produits en cours de fabrication

un rapport d'expertise concernant les bonnes pratiques de fabrication.

#### - Produit fini

le conditionnement et l'étiquetage: les informations figurant sur l'étiquette doivent à la fois rassurer le consommateur et lui permettre un usage correct du médicament. A ce titre, l'étiquette doit renseigner sur le nom du médicament, la composition qualitative et quantitative, les indications, les contre-indications, la posologie, le mode d'administration, la durée d'utilisation, les principaux effets indésirables, les interactions médicamenteuses, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement, la date d'expiration, le numéro de lot et le détenteur de l'AMM

les résultats du contrôle de qualité du produit fini

les résultats des essais de stabilité du produit fini.

### II-3-3/ DOSSIER TOXICO-PHARMACOLOGIQUE

- Données de pharmacodynamie;
- Résultats des essais de toxicité aiguë et sub-chronique
- Revue bibliographique des propriétés pharmacologiques et toxicologiques;
- Rapport d'expertise sur les essais réalisés.

### II-3-4/ DOSSIER CLINIQUE

Une autorisation des essais cliniques, délivrée par un comité national d'éthique un protocole d'essai clinique suivant les méthodes standards (Phase 1 et II) les résultats des essais cliniques ; un rapport d'expertise sur les essais réalisés.

### II-4/ MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES DE LA CATEGORIE 4

Les médicaments à base de plantes de la catégorie 4 sont issus de la recherche scientifique sur les plantes médicinales. De nombreux travaux ont été effectués sur les plantes médicinales en Afrique. Ces travaux ont fait l'objet d'une abondante bibliographie. L'exploitation scientifique de ces recherches doit conduire à la mise au point de nouveaux médicaments (phytomédicaments, médicaments à base de principes actifs purifiés).

Le médicament à base de plantes de la catégorie IV doit faire la preuve de la qualité pharmaceutique, de l'innocuité, de l'activité pharmacologique et de l'efficacité thérapeutique.

L'AMM est accordée après avis technique d'un comité national d'experts sur la base d'un dossier complet.

La réglementation concernant cette catégorie rentre dans le cadre des procédures actuellement en cours pour les médicaments conventionnels.

#### II-4-1/ DOSSIER ADMINISTRATIF

##### - **Renseignements administratifs**

Nom et adresse du demandeur et/ou nom et adresse du fabricant

Lieu de fabrication, de contrôle et de conditionnement

Dénomination du médicament

Composition intégrale du médicament (principe actif)

Indications thérapeutiques

Forme galénique, mode et voies d'administration, la contenance du ou des modèles destinés à la vente

##### - **Résumé des caractéristiques du produit**

Toutes les informations concernant le produit

##### - **Rapports d'experts**

Ce rapport est rédigé par des experts agréés par l'autorité de décision.

Ces experts procèdent à une étude critique des autres dossiers :

- *Dossier chimique, pharmaceutique et biologique* : ils se prononcent sur la conformité du médicament à la composition déclarée et sur la valeur des méthodes de fabrication et de contrôle utilisées
- *Dossier toxico-pharmacologique* : ils se prononcent sur la preuve d'une tolérance suffisante à forte dose, à moyen et long terme et aussi sur les effets réels des principes actifs dans l'organisme.
- *Dossier clinique* : ils se prononcent sur l'efficacité thérapeutique réelle du médicament évaluée suivant des procédés réglementaires.

#### II-4-2/ DOSSIER CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE

##### ❖ **Composition du médicament**

Elle permet d'indiquer les spécifications établies des principes actifs et des autres matières premières.

## - Composition qualitative

### *- Principe actif végétal*

Une monographie complète doit être fournie pour toute drogue végétale, même si le principe actif est une préparation à base de drogue(s) végétale(s). Cette condition doit être également remplie même si le demandeur n'est pas lui-même le fabricant de la préparation.

#### ➤ Nomenclature

--Dénomination scientifique de la plante d'origine : genre, espèce (exprimés en latin, en précisant l'auteur), éventuellement variété, chimio-type... ;

--Synonymes et noms vernaculaires

-- partie (s) employée (s) (drogue végétale) :

-- Dénomination de la préparation à base de drogue végétale si nécessaire.

#### ➤ Description

- Description de la plante (avec photo éventuellement)
- Description de la drogue végétale (avec photo éventuellement)
- Etude anatomohistologique (coupe)
- Etude micrographique (poudre)
- Caractéristiques organoleptiques des préparations
- Propriétés physico-chimiques (solubilité, incompatibilité,...)

#### ➤ Production

--Nom (s) et adresse (s) du (des) producteur (s) et/ou du (des) fournisseur(s) de la drogue végétale ou de la préparation;

--Provenance de la plante :

- origine de la plante (continent, pays, région) ;

- état naturel de la plante : Sauvage ou cultivée ;

- lieu de récolte ;

- époque de la récolte et, possible, stade de la végétation ;

- pour les drogues importées, donner le maximum d'informations concernant leur état (traitements éventuels) ; durée et conditions de stockage ;

--Pour les préparations, mode d'obtention, description et validation du procédé : schéma d'obtention ou d'extraction en indiquant les phases susceptibles d'interférer sur la qualité de la matière.

➤ Identification

Définir un profil chimique type (appelé " empreinte digitale" ) de la préparation ou pour les drogues végétales après extraction par trois solvants de polarité croissante (mise en évidence de la plus grande partie des constituants présents)

➤ impuretés

- les impuretés spécifiques aux drogues végétales :
- les impuretés pouvant apparaître au cours de l'obtention et de la purification ;
- les résidus de solvants.

➤ Stabilité

Il faut indiquer toutes les conditions de stabilité des principes actifs (réactivité chimique et altérabilité du principe actif)

- *Autres composants*

- Solvants, réactifs et adjuvants : dans certaines préparations des excipients peuvent être ajoutés.

--Des données scientifiques particulières doivent être fournies pour les excipients utilisés pour la première fois dans les médicaments et le choix des excipients doit être justifié

- Composition quantitative

Elle porte sur les principes actifs et toutes substances ajoutées qui ont une influence sur l'organisme et sur la biodisponibilité.

➤ Médicament à base de drogue végétale

- La quantité de drogue végétale à effet thérapeutique
- La quantité de drogue correspondant à une quantité définie de constituants à effet thérapeutique
- Autre composant : Nom et la quantité suivant celle du principe actif

➤ Préparation à base de drogue(s) végétale(s)

- L'équivalent de la quantité de drogue ou la proportion de drogue végétale entrant dans la préparation
- La quantité de la préparation à base de drogue(s) végétale(s) correspondant à une quantité définie de constituants à effet thérapeutique



### *Développement galénique*

Cette partie indique toutes les conditions de production en définissant tous les paramètres garantissant la reproduction régulière.

- Données scientifiques sur tous les essais réalisés lors des études de mise au point technologique ou de la formulation galénique.
- Description de la forme galénique

### *Conditionnement*

Nature, composition qualitative, mode de fermeture, méthode d'ouverture brièvement décrite

--Données scientifiques sur les études de développement sur les matériaux de conditionnement.

#### ❖ Méthode de fabrication

La description sommaire du mode de fabrication donnant une idée suffisante du caractère des opérations mise en œuvre.

- La formule de fabrication (y compris les détails concernant la taille du lot) doit être précisée.
- Le procédé de fabrication, y compris les contrôles en cours de fabrication :
- Des données expérimentales (validation du procédé) doivent être fournies montrant que le procédé de fabrication est approprié et produira de façon constante un médicament de la qualité désirée.

#### ❖ Dossier contrôle

Le dossier contrôle renferme tous les éléments garantissant le respect des normes de qualité sur tout le long du processus de fabrication (de la matière première jusqu'au produit fini).

#### - Contrôle de matières premières

##### *- Principe actif végétal*

Les spécifications et les méthodes d'analyse doivent être décrites ainsi que les valeurs limites proposées.

La détermination quantitative (dosage) des composants caractéristiques doit être fournie également, la teneur doit être indiquée avec la plus faible tolérance possible et les méthodes de dosage décrit en détail.

Des essais de pureté pour vérifier la qualité physico-chimique, qualité microbiologique et de l'absence de contaminant (résidus des produits phytosanitaires, agents de fumigation, des solvants et des métaux toxiques).

Mentionner :

- Les lots contrôlés (date et lieu de fabrication, taille du lot et utilisation des lots) ;
- Les normes de référence et résultats analytiques (joindre les bulletins de contrôle signés et datés).

#### *- Autres composants*

Les contrôles seront conformes aux monographies et portant sur les rubriques suivantes :

- Caractères ;
- Essais d'identification :
- Essais de pureté : physiques et chimiques
- Dosage (s) et/ou autres déterminations (le cas échéant).
- Autres essais ;

Mentionner :

- Les lots contrôlés (date et lieu de fabrication, taille du lot et utilisation des lots) ;
- Les normes de référence et résultats analytiques (joindre les bulletins de contrôle signés et datés).

#### *- Conditionnement*

Description des essais de qualité et des méthodes de contrôle des matériaux de conditionnement.

Mentionner :

- Les lots contrôlés (date et lieu de fabrication, taille du lot et utilisation des lots) ;

#### *- Contrôle des produits finis*

- *Les spécifications et les méthodes d'analyse doivent être décrites avec précision ainsi que les valeurs limites proposées.*
  - Essais pharmaceutiques
  - Techniques d'identification et de dosage du principe actif. Une corrélation doit être établie avec le profil chimique type des principes actifs utilisés.

- Identification et/ou dosage des autres composants :  
Essais d'identification des excipients ; détermination des agents antimicrobiens ou des agents chimiques de conservation (avec limites).
- essais de pureté (physico-chimique et microbiologique)
  - *Validation (précision et spécificité) des méthodes et justifications du choix des essais de routine et des normes..*

Mentionner :

- Les lots contrôlés (date et lieu de fabrication, date de contrôle, taille des lots et utilisation des lots).
- les normes de référence et résultats analytiques (bulletins d'analyse datés et signés).

#### ❖ Dossier étude de stabilité

##### - Essais de stabilité du principe actif végétal

Ces essais seront présentés de la façon suivante :

- lots contrôlés (nature, nombre, dénomination) ;
- méthodologie générale des essais :
  - Identification
  - Conditions pour les essais en temps réel ;
  - Conditions pour les essais accélérés ;
- méthodes analytiques utilisées :
  - Techniques de dosage et validation
  - Recherche et dosage des produits de dégradation ;
- Résultats des essais (bulletins d'analyse datés et signés) ;
- Interprétation des essais et conclusions.

##### - Essais de stabilité du produit fini

Si, parmi les données relatives à la stabilité du produit fini, seul peuvent être fournis les résultats des essais réalisés sur chaque composant séparé de la formule, il sera nécessaire d'indiquer les raisons pour lesquelles les essais de stabilité n'ont pu être effectués sur le produit fini. Il faut en outre démontrer que des interactions entre les principes actifs et les autres composants du produit fini sont improbables.

Ces essais seront présentés de la façon suivante :

- Lots contrôlés (nature, nombre, dénomination) en précisant le conditionnement et l'emballage ;

- Méthodes d'études ;
  - En temps réel ;
  - Etudes dans des conditions variées de conservation ;
- Méthode d'évaluation choisie :
  - Description des méthodes d'essai
  - Validation des essais ;
- résultats des essais (bulletins d'analyse datés et signés)
- Discussion, interprétation ;
- Conclusion :
  - Durée de validité et conditions de conservation ;
  - Durée de validité après reconstitution et/ou première ouverture, si nécessaire ;

## **II-4-3/ DOSSIER TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

Ce dossier porte sur les aspects relatifs à la sécurité d'utilisation du médicament

D'une façon générale le dossier toxicologique et pharmacologique n'est pas exigé pour toute préparation à base de plante présentée sous forme de tisane ou préparée à partir d'alcool de titre inférieur à 30% (v/v), les teintures et des extraits d'usage traditionnel.

Pour les autres produits un dossier toxicologique et pharmacologique doit être constitué et comprendra pour chaque essai, les renseignements suivants :

- Animaux utilisés (espèce, souche, sexe, âge, poids, etc.)
- Produit utilisé (présentation, caractéristiques, numéro du lot)
- Conditions expérimentales, y compris régime alimentaire et hébergement)
- Résultats

Le dossier toxicologique et pharmacologique renferme la documentation des études suivantes :

- ❖ Toxicité par administration unique (toxicité aiguë)
- ❖ Toxicité par administration répétée
  - essais de toxicité subaiguë (jusqu'à trois mois)
  - essais de toxicité chronique (au-delà de trois mois)
- ❖ Tolérance locale
- ❖ Autres informations

## II-4-4/ DOSSIER CLINIQUE

Ce dossier porte sur les aspects relatifs à l'efficacité thérapeutique du médicament.

Le dossier clinique n'est pas exigé si le médicament est utilisé pour le traitement d'affections bénignes ou d'indications générales. Des rapports décrivant les conditions d'utilisation traditionnelle prolongée par des acteurs de la médecine traditionnelle ou des patients pourront constituer alors ce dossier.

Dans les autres cas, un dossier clinique doit être constitué et comprendra pour chaque essai, les renseignements suivants :

- un résumé
- la description détaillée des principaux éléments de l'essai (ou du protocole) et des méthodes d'analyse (ou le protocole lui-même)
- le rapport final indiquant :
  - . les caractéristiques de la population étudiée (volontaires sains, patient, groupe particulier de patient/conditions physiopathologiques spéciales)
  - . les résultats en termes d'efficacité (suivie clinique et biologique, principaux critères d'efficacité et autres critères)
  - . les résultats cliniques et biologiques pertinents pour la sécurité (des tableaux présentant ces résultats sont utiles)
  - . l'analyse des résultats (évaluation statistique et autres)
- une discussion éventuelle
- une conclusion
- une bibliographie

Le dossier clinique renferme la documentation des études suivantes :

- ❖ Pharmacologie clinique
  - Etude pharmacodynamique
  - Etude pharmacocinétique
- ❖ Essais cliniques

## CONCLUSION

Les médicaments à base de plantes qui sont des produits médicinaux finis et étiquetés renfermant comme principe actif exclusivement des plantes (partie aérienne et/ou souterraine) ou d'autres matières végétales, constituent l'arsenal thérapeutique de la médecine traditionnelle dont à recours plus de 80% de la population des régions africaines pour leur besoin de soins de santé.

La promotion du rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé passe par la mise à la disposition des populations de médicaments ayant fait la preuve de leur qualité pharmaceutique, sécurité d'utilisation et efficacité thérapeutique.

Notre travail nous a permis d'indiquer un schéma d'élaboration de médicaments standardisés issus de plantes, basé sur l'ethnopharmacologie qui est une étude scientifique récente interdisciplinaire des médecines traditionnelles et de leur pharmacopée.

Ce schéma renferme les rubriques suivantes :

- Données des enquêtes ethnopharmacologiques, ethnobotaniques et bibliographiques
- Evaluation de la qualité pharmaceutique par l'étude botanique des espèces végétales, l'étude physico-chimique et biologique, l'étude galénique et l'étude de stabilité des produits
- Evaluation de la sécurité d'utilisation par l'étude toxicologique et pharmacologique
- Evaluation de l'efficacité thérapeutique par l'étude de la pharmacologie clinique et les essais cliniques.

Une classification en quatre catégories des médicaments traditionnels africains a été établie par le comité régional d'expert de l'OMS Afrique (OMS/AFRO) et en proposant aussi un cadre réglementaire à chaque catégorie :

- Catégorie 1 : médicament préparé par le tradipraticien pour un patient dont la commercialisation ne nécessite pas l'obtention d'un visa d'enregistrement ;
- Catégorie 2 : médicament issu de la communauté (usage populaire) avec applications commerciales dont la commercialisation nécessite l'obtention d'un visa d'enregistrement fondé sur la qualité pharmaceutique et la sécurité d'utilisation. Dossier simplifié (administratif, chimique, pharmaceutique et biologique et toxico-pharmacologique) ;

- Catégorie 3 : médicament issu des travaux des instituts de recherche dont la commercialisation nécessite l'obtention d'un visa d'enregistrement fondé sur la qualité pharmaceutique et la sécurité d'utilisation et l'efficacité. Dossier simplifié (administratif, chimique, pharmaceutique et biologique, toxico-pharmacologique et clinique) ;
- Catégorie 4 : médicament originaire d'un pays situé en dehors de la région africaine dont la commercialisation nécessite l'obtention d'un visa d'enregistrement fondé sur un dossier complet.

Notre travail permettra donc de réaliser de façon standardisée des études complètes et pluridisciplinaires sur les plantes médicinales et de mettre au point des médicaments à base de plantes homologués de bonne qualité, efficace et sans effet toxique pour le bien-être physique, mental et social des populations ivoiriennes et de la région africaine.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 **ANDRIANTSIFERANA R.**  
Comment développer la production locale des médicaments traditionnel ? : de la plante au médicament essentiel « Les grandes orientations et stratégies dans le domaine de la production de médicaments a base de plantes médicinales »  
*Table ronde du Réseau Médicaments et Développement* : Faculté de Pharmacie, Paris V, France :Novembre 2002 ;7P
- 2 **BONNEVAL P., CORJON G.**  
Plantes médicinales : mode d'emploi. Les tisanes.  
Dossiers biocontact : Médecines douces et alternatives : 6P.  
[www.biorespect.com/lesnews.asp?ID=5&NEWSID=74](http://www.biorespect.com/lesnews.asp?ID=5&NEWSID=74)
- 3 **BRUNETON J.**  
Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales.  
*Technique & Documentation - Lavoisier, France 1993* : 915P
- 4 **DIRECTION DE LA PHARMACIE ET MEDICAMENT CÔTE D'IVOIRE**  
Administration réglementation et conditions d'exercice de la pharmacie  
*D.P.M :Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociale Abidjan Côte d'Ivoire* : 1994.
- 5 **DOS SANTOS J., FLEURENTIN J.**  
L'ethnopharmacologie, une approche pluridisciplinaire. Pharmacopées traditionnelles & plantes médicinales.  
*Articles & publication* :Société Française d'Ethnopharmacologie ; 1991 : 13P.
- 6 **DOS SANTOS J., FLEURENTIN J.**  
L'ethnopharmacologie, un nouvel espace scientifique : sources, méthodes, objectifs.  
*Editions Techniques-Encyclo. Méd. Nat. (Paris, France), Phytothérapie, Aromathérapie, B-1, 9-* 1991, 28P
- 7 **FLAHAUT E.**  
Comment développer la production locale des médicaments traditionnels ? Un guide d'utilisation des remèdes naturels.  
DNSPI Equateur -Plan d'action 2000 : 10P.
- 8 **FLEURENTIN J.**  
Plantes des médecines traditionnelles vers une thérapeutique moins iatrogène.  
<http://www.entretiens-internationaux.mc/fleurentin.htm>



- 9 **LOCHER F.**  
 TEXTES DIVERS : lois - ordonnances - décrets - arrêtés - avis - instructions - circulaires - renseignements pratiques In : **LEGISLATION PROFESSIONNELLE : Industrie du médicament. 94, cadre juridique en France**  
*Paris : Ed. de Santé, 1994. TD1 - TD432*
- 10 **MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE**  
 Médicaments à base de plantes : avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché.  
 Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, France : *Bulletin officiel ; n°90/22bis : 50P.*
- 11 **MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE**  
 Spécialités pharmaceutiques à base de plantes : avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché.  
 Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, France : *Bulletin officiel ; n°86/20bis : 46P.*
- 12 **NOUDEDJI J.**  
 Recensement des travaux de recherche sur la valorisation de la pharmacopée traditionnelle africaine à l'université nationale de Côte d'Ivoire 1966 - 1993.  
 Thèse pharmacie n°499, 1999 : 271P
- 13 **ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS FRANCE**  
 Code de la santé publique : Pharmacie  
*Paris : Ordre National des Pharmaciens, 1999. 564P*
- 14 **ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE**  
 Référentiel pour l'harmonisation des procédures d'identification des tradipraticiens de santé dans les pays membres de l'OAPI.  
*OAPI, Cameroun Juillet 2003 : 22P*
- 15 **ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE**  
 Référentiel pour l'harmonisation des procédures des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelles dans les pays membres de l'OAPI.  
*OAPI, Cameroun Juillet 2003 : 34P*
- 16 **ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE**  
 Référentiel pour l'harmonisation des procédures des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelles dans les pays membres de l'OAPI.  
*OAPI, Côte d'Ivoire Octobre 2003 : 35P*
- 17 **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**  
 Médecine traditionnelle  
[WWW.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/fr/](http://WWW.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/fr/) : 2003: 3P

- 18 **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**  
Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002 - 2005  
*Organisation Mondiale de la Santé Genève : WHO/EDM/TRM/2002.1 :65P*
- 19 **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**  
Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques. Recueil de directives et autres documents : volume 1.  
*Organisation Mondiale de la Santé Genève ; 1998 : 268P*
- 20 **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**  
Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments - Médecine traditionnelle : Besoins croissants et potentiel.  
*Organisation Mondiale de la Santé Genève : mai 2002, n°2 : 6P*
- 21 **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**  
Réglementation des médicaments à base de plantes : situation dans le monde  
*Organisation Mondiale de la Santé. WHO/TRM/98.1 :57P*
- 22 **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, BUREAU REGIONAL DE L'AFRIQUE**  
Enregistrement des médicaments issus de la médecine traditionnelle dans la région africaine de l'OMS.  
*Réunion régionale sur l'intégration de la médecine traditionnelle dans les systèmes nationaux de santé : renforcement de la collaboration entre praticien traditionnel et conventionnel de la santé. Harare, Zimbabwe, 26-29 novembre 2001 : 27P.*
- 23 **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, BUREAU REGIONAL DE L'AFRIQUE**  
Projet d'orientation pour l'homologation des médicaments traditionnels dans la région africaine  
Atelier régional sur la réglementation des médicaments issus de la médecine traditionnelle, Johannesburg, Afrique du Sud, 1-3 avril 2003 : 26P
- 24 **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, BUREAU REGIONAL DE L'AFRIQUE**  
Promotion du rôle de la médecine traditionnelle dans le système de santé : Stratégie de la région africaine  
*Organisation Mondiale de la Santé. ARR/RC50/9. Afrique du Sud, 2001 : 20P.*
- 25 **PHARMACOPEE EUROPEENNE**  
*Conseil de l'Europe : Strasbourg France ; 4<sup>ème</sup> édition, 2002 : 2623P*

- 26 **QUETIN-LECLERQ J**  
 Le voyage insolite de la plante au médicament  
*Journal de pharmacie de Belgique* : 2001, 56, n° 4 : 95-104
- 27 **REBIERE J.P.**  
 Pratique réglementaire du dossier pharmaceutique en vue d'une demande d'AMM.*S.T.P. PHARMA PRATIQUE* : France, 1994, 4 (6) : p 439-454.
- 28 **TCHAOU O.**  
 Recensement des travaux de recherche sur la valorisation de la pharmacopée traditionnelle africaine à l'université de Cocody - Abidjan 1994-1998.  
*These pharmacie n°539, 1999 :185P*
- 29 **VANHAELEN M.**  
 Enregistrement de médicaments à base de plantes pouvant bénéficier d'une procédure d'enregistrement simplifiée. Institut Phytothérapie International : Belgique : 6P  
[WWW.ping.be./ipi/vanhaele.htm](http://WWW.ping.be./ipi/vanhaele.htm)
- 30 **VIGANO C.**  
 De la plante médicinale au produit fini standardisée  
*Institut Phytothérapie International* : Belgique : 3P  
[WWW.ping.be./ipi/vigano1.htm](http://WWW.ping.be./ipi/vigano1.htm)
- 31 **VLIETINCK A.J.**  
 Plantes médicinales : situation juridique actuelle  
*Institut Phytothérapie International* : Belgique : 12P  
[WWW.ping.be./ipi/vletinc.htm](http://WWW.ping.be./ipi/vletinc.htm)
- 32 **WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
 General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine  
 World Health Organization Geneva: WHO/EDM/TRM/2000.1 : 80P