

Standardisation et essai de production industrielle d'un sirop antipaludique à base d'extraits de *Argemone mexicana* L.

Sanogo R.^{1,2,*}, Doucouré M.¹, Fabre A.³, Haïdara M.¹, Diarra B.¹, Dénou A.¹, Kanadjigui F.¹, Benoit V.F.³, Diallo D.^{1,2}

¹ Faculté de Pharmacie, Université des Sciences des Techniques et des Technologiques de Bamako – Mali

² Département Médecine Traditionnelle, BP 1746, Bamako – Mali.

³ INSERM LCC – CNRS UPR Service de Parasitologie et Mycologie – CHU Rangueil, Toulouse – France

Date de réception : 26 janvier 2014 ; Date de révision : 1^{er} avril 2014 ; Date d'acceptation : 28 mai 2014

Résumé :

Argemone mexicana L. (Papaveraceae) est utilisée sous forme de décocté dans la prise en charge du paludisme au Mali. L'efficacité et l'innocuité des extraits des parties aériennes de la plante ont été démontrées dans la prise en charge du paludisme simple. La présente étude a pour but de standardiser le sirop à base d'extraits de *A. mexicana* et d'effectuer un essai de production industrielle. Le contrôle de qualité de la drogue a été effectué par la détermination des teneurs en eau et en cendres; les réactions colorées et la chromatographie sur couche mince ont permis de caractériser dans les extraits les alcaloïdes, les flavonoïdes les saponosides et les tanins. Les alcaloïdes sont présents aussi bien dans l'extrait hydro éthanolique que dans les sirops. Les rendements et les concentrations d'alcaloïdes varient selon de la zone de récolte. Des sirops ont été formulés à partir de la phase aqueuse de l'extrait hydro éthanolique de *A. mexicana* à 10 et 20 %. Les paramètres organoleptiques, la densité, la stabilité et des marqueurs chimiques des sirops ont été déterminés. Un essai de production industrielle a conduit à l'obtention de 200 flacons de sirop à 20% et 200 flacons de sirop à 10%, respectivement à partir de quatre et deux litres de l'extrait de *A. mexicana*. Les sirops obtenus avec les extraits de *A. mexicana* ont présenté une bonne stabilité. Cette étude a montré qu'il est possible de préparer à grande échelle le sirop standardisé de *A. mexicana* pour contribuer à une meilleure prise en charge du paludisme non compliqué.

Mots clés : *Argemone mexicana* L., sirop, standardisation, production industrielle.

Standardization and testing of industrial production of malaria syrup containing extracts of *argemone Mexicana* L.

Abstract :

Argemone mexicana L. (Papaveraceae) is used as a decoction in the treatment of malaria in Mali. Efficacy and safety of extracts of the aerial parts of the plant have been demonstrated in the treatment of uncomplicated malaria. Syrups obtained with the extracts of *A. mexicana* showed good stability. The aims of the present study were to standardize the syrup made from extracts of *A. mexicana* and perform a test industrial production. Quality control of drugs was carried out by the determination of moisture and ash; color reactions and thin layer chromatography were used to characterize the chemical constituents of extracts and syrups. Syrups of 20% and 10% were made from the aqueous phase of the hydro ethanol extract of *A. mexicana*. Organoleptic parameters, density, stability and chemical markers syrups were determined. We then proceeded to test industrial syrup production. Alkaloids, flavonoids, saponins and tannins to have been characterized in the extracts. The alkaloids were present in both the hydro ethanol extract and in syrups. Yields and concentrations of alkaloids vary depending on the harvest area. We got 200 bottles of syrup to 20% and 200 bottles of syrup to 10%, respectively, from four to two liters of extract *A. mexicana*. The study showed that it is possible to prepare for large-scale standardized syrup *A. mexicana* to contribute to a better management of uncomplicated malaria.

Keywords : *Argemone mexicana*, syrup, standardization, industrial production.

Introduction

Le paludisme reste encore une priorité de santé publique en Afrique. Face à l'apparition de nombreuses résistances des parasites aux antipaludiques de synthèse et à l'accessibilité limitée géographique et financière aux médicaments disponibles, la recherche d'un nouvel arsenal thérapeutique plus adapté aux populations vivant en zone d'endémie est nécessaire. Les premières molécules antipaludiques, telles que la quinine et ses dérivés, qui demeurent les antipaludiques majeurs de l'urgence et de la gravité, et plus récemment l'artémisinine et ses dérivés, utilisés avec succès dans les cas de multi résistance, sont d'origine naturelle. Au Mali, des recherches sont actuellement en cours pour la mise au point d'un nouveau phytomédicament, plus efficace contre le paludisme. Dans un premier temps des résultats des enquêtes ethnobotaniques ont permis de sélectionner *Argemone mexicana* L. (Papaveraceae) comme une des plantes utilisée avec succès dans la prise en charge du

paludisme (Diallo et al. 2007). Les études précliniques ont montré une efficacité de différents extraits de *A. mexicana* testés *in vitro* avec concentrations inhibitrices 50% (IC₅₀) comprises entre 1,00 et 6,22 µg/ml sur des souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine (Diallo et al. 2007). L'efficacité du décocté de *A. mexicana* sur le paludisme simple a été confirmée au cours d'une étude ethno médicale en milieu rural (Willcox et al. 2007). Par la suite, une étude clinique comparative entre les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et le décocté de *A. mexicana* a réaffirmé l'efficacité du décocté de la plante dans la prise en charge du paludisme simple au niveau des ménages (Graz et al. 2009). Les résultats de l'étude de la toxicité sub-chronique de *A. mexicana* sont également en faveur d'une sécurité d'emploi du décocté à la dose thérapeutique utilisée dans la prise en charge du paludisme simple (Sanogo et al. 2008). Les résultats prometteurs des études phytochimiques et des activités

(*) **Correspondance** : Rokia Sanogo ; e-mail : rosanogo@yahoo.fr ou aidemet@afribonemali.net ; tél. : (+223) 66 74 65 34.

biologiques ont conduit à l'élaboration d'un Médicament Traditionnel Amélioré (MTA) ou phytomédicament nommé SUMAFURA TIEMOKO BENGALY®, de parties aériennes débarrassées de graine de *Argemone mexicana*. Pour une utilisation efficiente de la plante, des sirops

stables ont été formulés avec les extraits de *A. mexicana* (Sanogo et al., 2012). La présente étude a pour but de contrôler la qualité des échantillons de feuilles de *A. mexicana* et de procéder à un essai de production industrielle du sirop antipaludique SUMAFURA®.

Matériels et méthodes

Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de la partie aérienne dépourvue de graines de *Argemone mexicana*. Les échantillons de *A. mexicana* ont été récoltés entre décembre 2010 et janvier 2011 dans 5 localités différentes du Mali : Kolokani (Région de Koulikoro), Blendio, Missidouougou (Région de Sikasso), Gouendo (Région de Segou) et Kita (Région de Kayes). La plante a été identifiée dans chaque lieu de récolte par Mr Seydou M. Dembélé, responsable de la section botanique du Département de Médecine Traditionnelle (DMT) de Bamako. Un spécimen est déposé à l'Herbier du DMT, sous le N°873. En vue de la production industrielle, nous avons constitué un stock de matière première récolté à Missidouougou. Les échantillons ont été séchés à l'ombre dans la salle de séchage du laboratoire à la température ambiante. Ensuite il a été procédé à un émondage manuel en vue de retirer les graines qui sont réputées toxiques. Le matériel végétal restant a été pulvérisé à l'aide d'un moulin broyeur tamiseur « forplex » de type F1 et tamisé (tamis de diamètre 1,32 mm). La poudre obtenue a servi pour les analyses ci-après.

Contrôle de qualité de la matière première

Caractères macroscopique, organoleptiques :

Caractères macroscopiques : Ces caractères ont été observés à l'œil nu sur un matériel fraîchement récolté.

Caractères organoleptiques : Nous avons procédé à la détermination de la couleur, de l'odeur et de la saveur de la poudre de plante. La détermination de la couleur a été effectué à l'œil nu ; l'odeur en approchant un échantillon aux narines et la saveur en mettant sur le bout de la langue une petite quantité d'échantillon.

Détermination des teneurs :

Teneurs en eau : La détermination de la teneur en eau a été effectuée par la méthode gravimétrique : 5 prises d'essai de masse variant entre 1 et 2 g de poudre ont été introduites dans 5 creusets tarés. Les 5 échantillons sont séchés dans une étuve à la température de 105°C pendant 24 heures. Les creusets ont été refroidis dans un dessiccateur et pesés. Les masses obtenues ont permis de calculer la perte de masse et de calculer la teneur en eau de la poudre exprimée en pourcentage.

Teneurs en cendres

Cendres totales : Les poudres débarrassées d'eau et séchées au cours de la détermination de la teneur en eau ont été calcinées dans un four à 600°C pendant 6 heures. Après refroidissement dans un dessiccateur, les cendres ont été pesées. Les quantités obtenues ont permis de déterminer les masses des cendres et de calculer la teneur en cendres totales, exprimée en pourcentage.

Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique à 10% : Les cendres totales obtenues ont été reprises avec 20 ml d'acide chlorhydrique à 10%. L'ensemble a été porté à

l'ébullition au bain-marie pendant 15 mn. La solution obtenue a été filtrée. Le résidu a été recueilli sur un filtre sans cendre placé dans un creuset taré et calciné au four à 600°C pendant 6 heures. Le creuset a été refroidi dans un dessiccateur. La masse des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique a été exprimée en pourcentage.

Cendres sulfuriques à 50% : Cinq prises d'essais de masse variant entre 1 et 2 g de poudre, ont été introduites dans des creusets tarés. Il a été ajouté au contenu de chaque creuset 5ml d'H₂SO₄ à 50%. L'ensemble a été placé dans le four à la température de 600°C pendant 6 heures. Après calcination et refroidissement dans un dessiccateur, les cendres ont été pesées et la masse des cendres sulfuriques a été déterminée.

Caractérisation des principaux constituants chimiques

Les constituants chimiques des extraits ont été caractérisés par des réactions colorées et par l'établissement de leurs profils chromatographiques par chromatographie sur couche mince (CCM).

Préparation des extraits

Décoction : Vingt grammes de poudre de la plante ont été mis dans 100 ml d'eau distillée et l'ensemble a été porté à ébullition pendant 30 min ; après refroidissement, le décocté a été filtré et lyophilisé.

Extraction avec éthanol à 70% : 10 grammes de poudre ont été mis à macérer dans 100 ml d'éthanol à 70% pendant 24 h. Après filtration, l'extrait a été évaporé à sec.

Extraction pour le sirop : 10 grammes de poudre ont été mis à macérer dans 100 ml d'éthanol à 50%, pendant 24 h. Après filtration et distillation, la phase aqueuse a été obtenue.

Réactions de caractérisation : Les réactifs de caractérisation classiques ont permis de mettre en évidence les groupes chimiques suivants : les alcaloïdes (Réactif de Dragendorff), les composés réducteurs (Réactif de Fehling), les flavonoïdes (Réaction de la cyanidine), les saponosides (Indice de mousse), les tanins (Chlorure ferrique), les stérols et triterpènes (Réaction de Liebermann Buchard) (OUA 1988). La présence des groupes chimiques a été noté par des plus (+) et selon l'intensité des colorations nous avons: intense (+++); peu intense (++) ; très peu intense (+).

Détermination des concentrations des alcaloïdes des 5 échantillons

La concentration en alcaloïdes a été déterminée sur les décoctés à 6 %, extraits hydro-éthanoliques à 6 % des échantillons récoltés dans chaque localité. Le dosage a été effectué selon la méthode décrite dans le mémoire de Dr Fabre (Fabre, 2012).

Extraction pour la préparation des sirops

Extraction à l'éthanol 50% : Dans un premier temps, nous avons procédé au mouillage de la poudre avec une petite quantité de solvant avant d'ajouter la quantité totale de solvant. Nous avons effectué la macération dans une proportion de 1 kg de poudre dans 3,75 litres de solution hydro alcoolique à 50% pendant 7 jours. Au total nous avons utilisé 70 kg poudre dans 262, 50 L de solution hydro alcoolique. L'extrait hydroalcoolique obtenu a été concentré par distillation pour éliminer l'alcool. La phase aqueuse restante a été utilisée comme principe actif pour la préparation du sirop.

Préparation des sirops SUMAFURA à 10% et à 20%

Les sirops à 10 et 20% ont mis au point en utilisant la phase aqueuse obtenue, le sirop simple et un conservateur selon les formules suivantes :

Sirop SUMAFURA à 10% :

Phase aqueuse : 2 L.

Sirop simple : 18 L.

Parahydroxybenzoate de méthyle sodé 2% : 32 g.

Sirop SUMAFURA à 20% :

Phase aqueuse : 4 L.

Sirop simple : 16 L.

Parahydroxybenzoate de méthyle sodé 2% : 32 g.

La phase aqueuse a été doucement et lentement incorporée dans le sirop simple, sous agitation, pour mieux homogénéiser le mélange ; le conservateur, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, a été ajouté avant de compléter avec le sirop simple. A la fin de l'opération, les caractéristiques organoleptiques ont été notées. Les sirops obtenus ont été conditionnés dans des flacons de 100 ml préalablement pesés. Le nombre de flacons obtenu a été noté.

Contrôle de qualité des sirops

Les sirops ont subi un contrôle hebdomadaire à partir des dates de préparations pour huit mois.

Paramètres contrôlés : Pour les lots de sirops obtenus, nous avons déterminé les paramètres suivants : les caractères organoleptiques (couleur, odeur, saveur), le pH, la densité et les autres paramètres (limpidité, fermentation, stabilité) au cours de la conservation. Le pH des sirops est contrôlé en utilisant du papier pH. La densité d'un sirop se traduit par le rapport de sa masse et son volume : chaque flacon de sirop rempli a été pesé et la moyenne de la masse a été calculée. La différence

entre ce poids et le poids vide du flacon ont permis de déterminer la masse moyenne de sirop par flacon. La masse du sirop a été rapportée au volume, ce qui a permis de calculer de la densité. La limpidité est caractérisée par la capacité de transmission de la lumière par le sirop et l'absence de substance en suspension dans le sirop. La limpidité des sirops a été contrôlée par l'observation à l'œil nu contre la lumière du jour. Le sirop fermenté se reconnaît par la formation et la prolifération de moisissures en surface. L'observation a été faite à l'œil nu. La stabilité d'un sirop se traduit par la constance dans le temps des caractères organoleptiques (gout, couleur, odeur et saveur) et physico-chimiques de départ. Ce paramètre du sirop a été contrôlé par dégustation, par le fait de sentir et d'observer à l'œil nu l'homogénéité de la phase.

Constituants chimiques : La chromatographie sur couche mince (CCM) a été effectuée selon les méthodes générales de la pharmacopée africaine (OUA. 1988 ; Wagner et Bladt, 1996), dans les conditions suivantes :

Solutions d'essai : Elle a porté sur les extraits et leurs sirops: extrait hydro alcoolique, sirop à 10%, sirop à 10% dilué à 50% avec de l'eau distillée, sirop à 10% dilué à 50% avec de l'éthanol à 70°, sirop à 20%, sirop à 20% dilué à 50% avec de l'eau distillée, sirop à 20% dilué à 50% avec de l'éthanol à 70°.

Support : Plaque de silice 60GF 254, d'épaisseur 0,25 mm.

Dépôt : Sur les plaques préparées nous avons déposé 10 µl de chaque extrait à l'aide d'une micro pipette.

Solvants de migration : Le système de solvants de migration utilisé a été le : BAW *n*Butanol : Acide acétique : Eau (60:15: 25) et (40:10: 50).

Observation et révélation : Les plaques ont été séchées et observées à la lampe UV à 254 nm et à 366 nm. Nous avons utilisé pour la révélation les réactifs de Godin suivi de chauffage et de Dragendorff. Le facteur de rétention (Rf) de chaque tache a été calculé.

Teneurs : La teneur en eau est en moyenne de 7,13%. Les teneurs en cendres totales, sulfuriques et insolubles dans l'acide chlorhydrique à 10% sont respectivement de 12,83% ; 17,33% et de 1,61%. La teneur des substances extractibles par l'eau est de 11,00%.

Rendements des extractions des différents échantillons : Les rendements des extractions des 5 échantillons sont présentés dans le **tableau 1**. Ils varient de 23,32% à 37,15% selon le type d'extrait et la localité. Le rendement de l'extraction avec l'éthanol à 50% pour la préparation du sirop le sirop est en moyenne de 13,73 %.

Résultats

Caractères macroscopiques et organoleptiques

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

Caractères organoleptiques : La poudre grossière des parties aériennes de *A. mexicana* est de couleur verte moyen, sans saveur et d'une odeur semblable à celle des feuilles de tabac.

Stock de matière première : Nous avons constitué un stock de 500 kg de parties aériennes sans graine de *Argemone mexicana* dans la seule localité de Missidougou.

Tableau 1 : Rendement des différentes extractions réalisées des échantillons récoltés dans les 5 localités du Mali

Localités	Décoctés aqueux (%)	Macérats hydroéthanoliques (%)
Kolokani	28,50	23,32
Missidougou	36,61	30,12
Blendio	35,58	27,83
Gouendo	37,15	29,53
Kita	32,16	26,38

Constituants chimiques : Les constituants chimiques caractérisés dans la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique à 50% sont des alcaloïdes (+++), des oses et holosides (+++), des flavonoïdes (++) , des tanins catéchiques et galliques (+), des stérols et triterpènes (+). Les dérivés anthracéniques, les

composés réducteurs, les caroténoïdes et les mucilages n'ont pas été retrouvés dans l'échantillon.

Concentrations en alcaloïdes des extraits : Les concentrations en alcaloïdes des 5 échantillons sont reportées dans le **tableau 2**. Les macérations hydroéthanoliques permettent l'extraction de 2 à 4 fois plus d'alcaloïdes que les décoctés aqueux quelle que soit la localité de prélèvement. Par ailleurs, les teneurs en alcaloïdes sont différentes suivant les zones de récolte. L'extrait de Kita est le plus concentré en berbérine et en protopine comparativement aux autres biotopes. Enfin, les extraits de Kolokani et Kita sont ceux qui présentent la plus forte concentration en allocryptopine.

Tableau 2 : Concentration en alcaloïdes dans les extraits aqueux et hydroéthanoliques des échantillons récoltés dans les 5 localités du Mali

Localités	Décocté aqueux 30 minutes (µg/ml)			Macérats hydroéthanoliques 24h (µg/ml)		
	Berberine	Protopine	Allocryptopine	Berberine	Protopine	Allocryptopine
Kolokani	1,48 ± 0,09	0,77 ± 0,07	6,43 ± 0,02	6,45 ± 0,36	1,93 ± 0,06	11,47 ± 0,68
Blendio	0,81 ± 0,01	0,54 ± 0,02	3,93 ± 0,13	3,11 ± 0,05	1,35 ± 0,11	8,18 ± 0,81
Gouendo	0,74 ± 0,01	0,26 ± 0,01	1,95 ± 0,10	2,38 ± 0,06	0,86 ± 0,03	3,86 ± 0,16
Missidougou	1,11 ± 0,03	0,28 ± 0,08	2,41 ± 0,10	3,36 ± 0,17	1,22 ± 0,12	4,05 ± 0,16
Kita	3,21 ± 0,13	1,60 ± 0,07	6,49 ± 0,06	9,78 ± 0,89	3,19 ± 0,22	10,83 ± 0,50

Extrait et Sirops : La phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique des parties aériennes de *Argemone mexicana* constitue le principe actif du Sirop SUMAFURA®. A partir de 70kg de poudre, nous avons obtenu 69,650 litres de phase aqueuse. Cette quantité de principe actif peut nous permettre de préparer 6.965 flacons de 100 ml de sirop à 10% et 3.483 flacons de 100 ml de sirop à 20%. Un lot de sirop à l'UMPP (Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques) est de l'ordre de 15 000 flacons de 100 ml. Il nous faut environ 150 litres de phase aqueuse pour préparer un lot à l'UMPP. C'est pour cela que nous avons préparé au niveau du Département Médecine Traditionnelle des quantités de sirops correspondant à 200 flacons de sirop à 20% (Lot N° 01-12-a du 06/2012) et 200 flacons de sirop à 10% (Lot N° 02-12-a du 06/2012), respectivement à partir de quatre et deux litres de la phase aqueuse (**figure 1**).

**Figure 1 :** Lot de Sirop SUMAFURA

Caractéristiques et qualité des sirops : Les sirops obtenus à partir de la phase aqueuse de l'extrait hydroalcoolique présentent un bon aspect, sans dépôt, un goût miellé avec un arrière goût amer, une couleur de caramel (marron) et une odeur de sucre brûlé. La densité des sirops est de 1,26 et le pH est compris entre 5 et 6 (**tableau 3**). Au bout de huit mois, les sirops des sirops obtenus avec la phase aqueuse sont restés limpides et stables ; les paramètres organoleptiques n'ont pas changé ; il n'y a eu ni formation de moisissures, ni suspension ni dépôt. La densité et le pH n'ont pas varié. Les sirops sont restés stables et limpides à 8 mois de leur mise au point. Deux taches aux Rf 0,09 et 0,93 ont été révélées au niveau des chromatogrammes de la phase aqueuse (principe actif) et des sirops à base d'extraits de *A. mexicana* dans le système de solvants BAW (60 : 15 : 25). Deux autres taches aux Rf 0,44 et 0,60 de coloration rouge orange ont été révélées avec le réactif de Dragendorff sur le chromatogramme de l'extrait hydroéthanolique.

Tableau 3 : Caractéristiques et qualité des sirops SUMAFURA à 10 et à 20%

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

Discussion

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

sirop. C'est pourquoi nous avons entrepris cette étude en vue de procéder à un essai de production industrielle de sirops à base d'extraits de plantes médicinales, et cela, dans le cadre d'une

collaboration entre le DMT et l'UMPP (Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques). Dans le cadre de la prise en charge efficace du paludisme simple, le DMT a mis au point la tisane Soumafura Tiémoko Bengaly et le sirop SUMAFURA® à base de *A. mexicana*. En 2009, des études préliminaires ont permis la mise au point et la production de deux lots pilotes des sirops SUMAFURA®, respectivement avec le décocté et l'extrait hydroéthanolique (Traoré, 2010). Même si les deux types de sirops à base des extraits de *A. mexicana* sont restés stables, il a été constaté que les sirops préparés avec l'extrait hydroéthanolique présentent des avantages en ce qui concerne le temps de concentration de l'extrait hydro-éthanolique et les propriétés conservatrices de l'éthanol. Ces résultats nous ont incités à faire un essai de production à grande industrielle du sirop SUMAFURA® en utilisant l'extrait hydroéthanolique. Pour cela, nous avons contrôlé la qualité des échantillons de parties aériennes de *A. mexicana* provenant de 5 localités du Mali et avons constitué un stock important de matières premières. Il est ainsi possible d'avoir une quantité suffisante de matière première pour la production industrielle. Les rendements des extractions des 5 échantillons varient de 23,32% à 37,15% selon le type d'extrait et la localité de récolte. La présence des alcaloïdes, flavonoïdes, saponosides, les tanins, a également été signalée dans la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique par d'autres auteurs (Traoré, 2010 ; Sanogo et Coll. 2012). Les alcaloïdes peuvent être utilisés comme marqueur chimique pour le contrôle de qualité du principe actif du sirop à base de la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique. Les alcaloïdes sont mieux extraits par la macération hydroéthanolique quelque soit la localité de récolte. Cependant, il convient de souligner que les concentrations d'alcaloïdes diffèrent en fonction des zones de récolte : l'échantillon de Kita est le plus concentré en berbérine et en protopine comparativement aux autres biotopes ; les extraits de Kolokani et Kita sont ceux qui présentent la plus forte concentration en allocryptopine. Ces 3 alcaloïdes peuvent être utilisés comme substances témoins pour le contrôle de qualité de routine par la chromatographie sur couche mince. Nous avons

préparé au niveau du Département Médecine Traditionnelle un nombre limité de flacons de sirop. Nous avons constaté que la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique de *A. mexicana* se mélange facilement avec le sirop simple préparé à chaud pour donner un sirop médicamenteux stable et limpide, sans modification notable de ses constituants. Les caractères organoleptiques des sirops n'ont pas variés au cours de la conservation pendant 8 mois. La densité des sirops préparés n'a pas changé. Les mêmes caractéristiques physiques avaient été trouvées par ailleurs (Traoré, 2010). Il n'y a pas eu de formation de moisissure, ni de dépôt au contrôle de qualité du sirop. Jusqu'à ce jour les sirops sont restés limpides et stables au contrôle de qualité. Nous avons cependant constaté une légère acidité des sirops par rapport aux travaux de Traoré en 2010. La quantité totale de 69 litres de la phase aqueuse d'extrait hydroéthanolique constituant le principe actif du sirop est suffisante pour la production industrielle de 3500 ou de 7000 flacons de sirop respectivement à 20% et 10%. Selon la capacité de production par lot de l'UMPP, il serait nécessaire de préparer 15.000 flacons de sirop à 10% et à 20% à partir respectivement de 150 et 300 litres de principe actif correspondant à la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique de *A. mexicana*. *Argemone mexicana* étant une herbe annuelle, spontanée, disponible en quantité suffisante ; l'éthanol étant un solvant d'un prix abordable, il est donc possible d'obtenir de quantités suffisantes du principe actif en vue d'une production industrielle du sirop. Malgré ces conditions favorables, quelques difficultés subsistent pour la production à grande échelle, entre autres, le manque de structure spécialisée pour la formulation de sirop à base des plantes médicinales. Il faudra procéder à un renforcement de capacités du DMT et de l'UMPP afin de permettre la production industrielle de sirops à base d'extraits de plantes. Face aux problèmes de pharmacorésistance rencontrés par les médicaments antipaludiques les plus accessibles, la production industrielle du sirop SUMAFURA® de bonne qualité, sûre et efficace contribuera sans nul doute à la prise en charge du paludisme simple à un coût abordable au Mali.

Remerciements

Ce travail a été effectué grâce à un projet financé par l'INRSP et le CAMES, dans le cadre du Réseau des Plantes Antipaludiques en Afrique de l'Ouest.

Références

Diallo D., Diakité C., Mounkoro P.P., Sangaré D., Graz B., Falquet J. et Giani S., 2007. La prise en charge du paludisme par les thérapeutes traditionnels dans les aires de santé de Kendié (Bandiagara) et de Finkolo (Sikasso) au Mali, Mali Médical, 22 (4), pp. 1-8.
DMT, 2007. Rapport d'expertise toxicologique : Evaluation de la toxicité et du pouvoir irritant d'un décocté aqueux de feuilles d'*Argemone mexicana* produit DMT, Bamako, Mali. Institut en

Science de la Santé, Laboratoire de Toxicologie, Ouagadougou, Burkina Faso.

Fabre A., 2012. Etude de l'activité antipaludique d'extraits bruts et purifiés de plantes ouest africaines Master 2 Recherche Maladies Transmissibles et Pathologies Tropicales. LCC - CNRS UPR 8241 - Equipe "Nouvelles molécules antipaludiques et approches pharmacologiques", Service de Parasitologie et Mycologie - CHU Rangueil 1 av. Jean Poulhès - TSA 50032 - 31059 Toulouse Cedex 9, p29.

- Graz B., Willcox M.L., Diakite C., Falquet J., Dackuo F., Sidibe O., Giani S., Diallo D., 2009.** *Argemone mexicana* decoction versus artesunate-amodiaquine for the management of malaria in Mali: policy and public-health implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **104**(1) : 33-41.
- Guïrou C., 2008.** Etude de la toxicité sub-chronique de *Argemone mexicana* utilisée dans le traitement traditionnelle du paludisme. Thèse de Pharmacie, FMPOS, Université de Bamako, p82.
- OUA, 1988.** Pharmacopée africaine. Méthodes générales d'analyses, Lagos, Vol.2. p264.
- Sanogo R., Traoré, F. Djimdé A, Doumbia L, Maiga, A, Diallo, D, et Doumbo, O. 2012.** Formulation de sirops antipaludiques à base d'extraits de *Argemone mexicana*. *Pharmacopée et Médecine et Traditionnelles africaines*, Vol.16,<http://publication.lecames.org/index.php/pharm/article/view/22> www.lecames.org.
- Sanogo R., Maiga A., Djimdé A., Doumbia L., Guïrou C., Diallo D., et Doumbo O., 2008.** Etude de la toxicité sub-chronique du décocté de *Argemone mexicana* utilisé dans le traitement du paludisme. *Pharmacopée et Médecine et Traditionnelles africaines*, **15** : 26-31.
- Traoré F., 2010.** Formulation d'un sirop antipaludique à base de *Argemone mexicana* L. (*Papaveraceae*). Thèse de Pharmacie, FMPOS, Université de Bamako, 82 p.
- Wagner H., Bladt S., 1996.** Plant drug analysis. A thin layer chromatography Atlas, second edition, Springer, Berlin, p384.
- Willcox M.L., Graz B., Falquet J., Sidibé O., Forster M., Diallo D. 2007.** *Argemone mexicana* decoction for the treatment of uncomplicated falciparum malaria, *Trans R Soc Trop Med Hyg*. **101**(12) : 1190-1198.