

Dr. Kalil Taoubi
Scientific Associate, R&D-ASM, Boiron
PhamD, PhD in production and processing
of plant raw materials
Pharmacognocny and herbal medicine
specialist



د. خليل توبة
باحث علمي في قسم البحث والتطوير في بوارون، حائز على
دكتوراه في الصيدلة ودكتوراه في انتاج وتجهيز المواد الخام
النباتية وطب الأعشاب (العقاقير)



Qualité et Sécurité des Plantes médicinales. Ethnopharmacologie Libanaise

Dr. Taoubi Khalil
khalil.taoubi@boiron.fr



Sommaire

1- Qualité

2- Sécurité

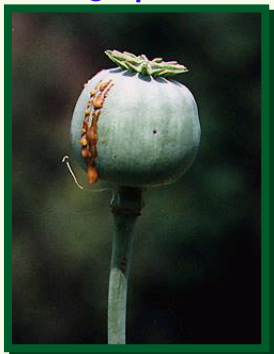
3- Ethnopharmacologie au Liban



Introduction

Les plantes et l'homme, une longue histoire

- ❑ Depuis les temps les plus reculés, l'homme a utilisé des plantes et des produits naturels pour se soigner, se vêtir, se parfumer, se nourrir...
- ❑ Aujourd'hui encore...
- ❑ l'OMS exhorte les autorités à intégrer, dans leur système officiel, les médecines traditionnelles dont celles utilisant les produits naturels
- ❑ À noter que plus que plusieurs médicaments conventionnels sont issus directement ou indirectement des produits naturels: antibiotiques, anticancéreux, antiparasitaires, antalgiques....





- ❑ Engouement et Augmentation de la Commercialisation et de l'utilisation des produits naturels.
- ❑ Intérêt pour la Conservation du patrimoine mondial des traditions et de la biodiversité
- ❑ Retour à la Nature au Bio... en cosmétique, compléments alimentaires, médicaments traditionnels, aliments...
- ❑ Le marché mondial (env.. 40 Mrds d'€) avec une croissance de 10 à 20 % par an selon les pays dont 4 Mrds d'€ de CA de plantes sèches en vrac et d'huiles essentielles

Matières premières végétales

- Fraîches ou séchées
- Cultivées ou sauvages
- utilisées
 - soit en nature (tisane)
 - soit en préparation pharmaceutique (extrait, poudre, teinture, sirop...).
- Principe actif (= médicament conventionnel)
- Excipient (huile, amidon...)
- Autres usages (cosmétique, arôme, parfum...)





Quel que soit l'usage ou la nature des substances naturelles les aspects suivants doivent être garantis:

- ✓ **La qualité**
 - ✓ **L'innocuité**
 - ✓ **L'efficacité, l'usage traditionnel et/ou bien établi**
- 

I- Qualité

Normalisation

Pharmacopée

- ✓ Recueil de textes généraux et de monographies dictant les méthodes de contrôle des produits de santé.
- ✓ Textes opposables.



ICH, Conseil international d'harmonisation

Recommandations généralement à respecter:

- ✓ Validation des méthodes analytiques
- ✓ Études de stabilité
- ✓ Études cliniques ou précliniques etc...



Construction de Monographie

- DEFINITION
- CARACTERES
- IDENTIFICATIONS
- ESSAIS
- DOSAGE
- CONSERVATION



1- Définition:

- plante ou partie de plante
- nom scientifique et synonyme(s)

2- Caractères organoleptiques

3- Identification botanique et phytochimique



3- Identification botanique

3.1. Macroscopique

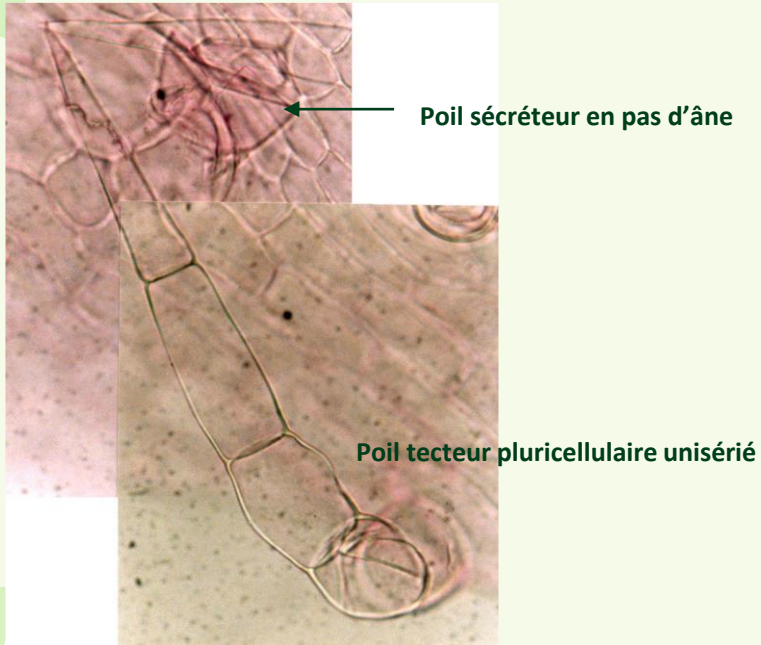
3.2. Microscopique

3.3. Falsification ou espèces voisines



3- Identification botanique

3.2. Microscopique



Arnica montana L.



Calendula officinalis L.

3- Identification

3.3. Falsification ou espèces voisines

ex. Badiane de Chine (anis étoilé)

Falsification par

Illicium anisatum (= *I. religiosum*) = **Badiane du Japon toxique (anisatine, safrole) et certaines autres espèces d'*Illicium***



A. Badiane de Chine (pédoncule recourbé)
B. Badiane du Japon (pédoncule droit)



A1 B1
A2 B2



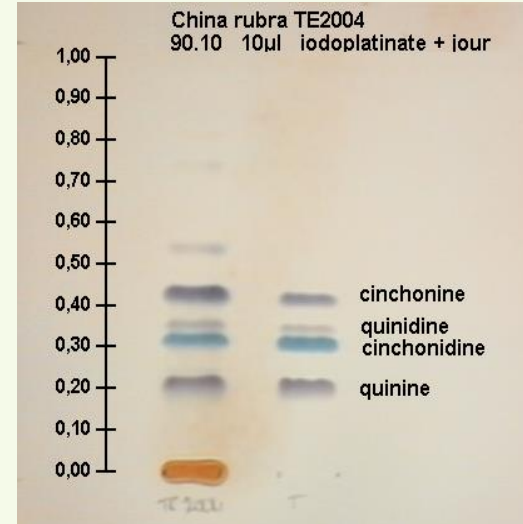
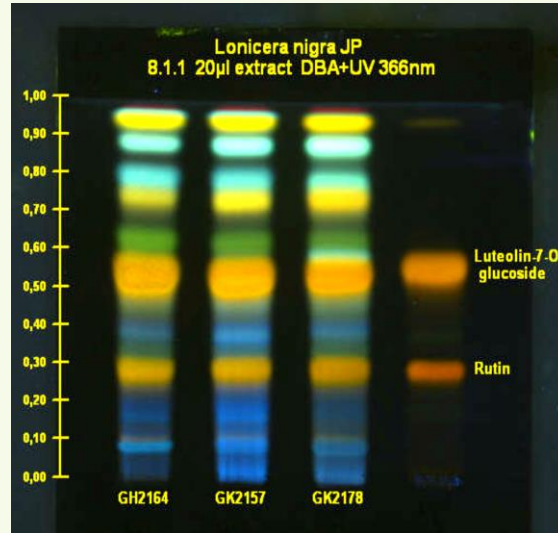
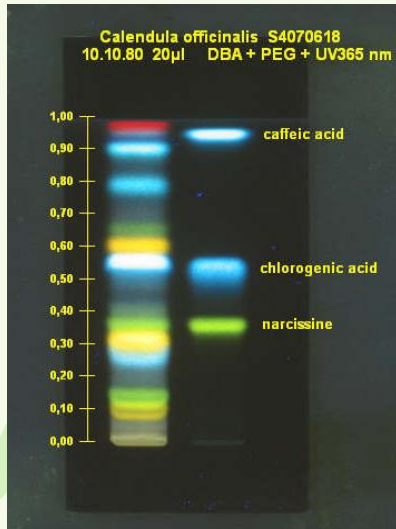
A1 B1. Badiane de Chine
A2, B2. Badiane du Japon



A. fruit composé entier Badiane de Chine
B. 1/2 fruit montrant la columelle conique, Badiane du Japon

3- Identification phytochimique

3.4. CCM = empreinte digitale



4- Essai

- 4.1. Éléments étrangers (2% pour les sèches ou 5% max. pour les fraîches)
- 4.2. Perte à la dessiccation, selon les résultats obtenus sur plusieurs lots
- 4.3. Cendres totales: représentent les matières inorganiques totales, métaux, silice...

.....

5- Tests généraux (impuretés):

5.1. Résidus de pesticides (Dose journalière admissible normalisée par l'OMS pour chacun des pesticides répertoriés)

5.2. Métaux lourds (toxiques): Cd, As, Pb, Hg

5.3. Aflatoxines

5.4. Qualité microbiologique

5.5. Radioactivité, le cas échéant



Pesticides



Métaux lourds

- Plomb : $\leq 5,0$ ppm
 - Cadmium : $\leq 1,0$ ppm
 - Mercure : $\leq 0,1$ ppm
- + Arsenic, Nickel si exigé



Contaminants

Mycotoxines

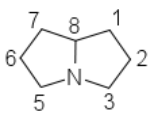
- Aflatoxines
 - B_1 : ≤ 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 - $B_1 + B_2 + G_1 + G_2$: ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Ochratoxine A



Alcaloïdes pyrrolizidiniques
28 composés



Radioactivité



Autres réglementations (alimentaires) : comment les considérer ?



Alcaloïdes de Datura
Scopolamine,
Atropine

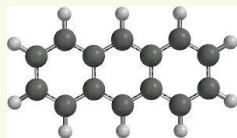


Oxyde d'éthylène



Contaminants

HAP



Quel impact pour un médicament ?

**Analyse de risque pour
garantir la sécurité**

Dosage de traceurs (de Qualité, de Stabilité et/ou de Toxicité)

Basé sur les données de la littérature ou expérimentales. Le traceur doit être spécifique de la drogue contrôlée.

- ✓ Détection de composés ou de familles de composés cités dans la littérature: mise au point d'une CCM = choix du solvant, utilisation de témoins, révélation sélective...
- ✓ Identification (étude de spectre, co-chromatographie, LC/MS, GC/MS...)
- ✓ Quantification (Spectrophotométrie, colorimétrie UV-Visible, HPLC, CPG, titrimétrie...)
- ✓ Validation des méthodes analytiques adoptées (ICH)
- ✓ Etude de stabilité (ICH)

EX. MONOGRAPHIE

ROMARIN

Rosmarini folium

DÉFINITION

Feuille entière séchée de *Rosmarinus officinalis* L.

Teneur :

- au minimum 12 mL/kg d'huile essentielle (drogue anhydre),
- au minimum 3 pour cent de dérivés hydroxycinnamiques totaux, exprimés en acide rosmarinique ($C_{18}H_{16}O_8$; M_r 360,3) (drogue anhydre).

CARACTERES

Odeur fortement aromatique.

IDENTIFICATION

- A. La feuille est sessile, coriace, linéaire ou linéaire-lancéolée, à bords incurvés, mesure 1-4 cm de longueur et 2-4 mm de largeur. Sa face supérieure est vert sombre, glabre, chagrinée, et sa face inférieure, vert-gris et fortement tomenteuse, possède une nervure médiane saillante.
- B. Examen microscopique (2.8.23). La poudre est vert-gris ou vert-jaune. Examinez au microscope en utilisant de la *solution d'hydrate de chloral R*. La poudre présente les éléments caractéristiques suivants (figure 1560.-1) : des fragments de l'épiderme inférieur (vue de face [B, J]) à cellules à paroi droite ou sinueuse [Ba], avec de nombreux stomates diacytiques (2.8.3) [Bb], des poils sécréteurs [Ja] ou des poils tecteurs, ou leurs cicatrices [Bc, Bd] ; de nombreux poils tecteurs pluricellulaires, pour la plupart ramifiés, généralement sectionnés [A, C, D], de l'épiderme inférieur ; des fragments de l'épiderme supérieur (vue de face [F]) à cellules à paroi droite, épaissie et ponctuée [Fa], avec un hypoderme sous-jacent composé de grandes cellules irrégulières à paroi anticlinale épaissie en chapelet [Fb] ; des fragments du limbe (section transversale [G]) présentant l'épiderme recouvert d'une cuticule très épaisse

[G] et des cellules de l'épiderme qui s'étendent par endroits à travers le mésophylle [Cb], en séparant 1 à 2 assises de parenchyme palissadique en larges zones en forme de croissant [Gc]; des poils sécréteurs de 2 types, la majorité à court pied unicellulaire et 18% composée de 4 cellules en rosace (vue de face [I], vue de profil [I1]), d'autres, moins nombreux, à pied uni- ou bicellulaire et à tête sphérique unicellulaire [Ja, K].

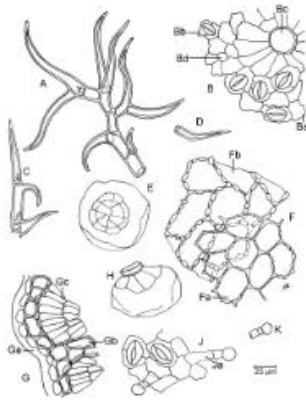


Figure 1500-1. – Dessin pour l'identification B du romarin pulvérisé

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 20 µl d'huile essentielle obtenue au cours du dosage dans 1 ml d'hexane R.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de bornéol R, 5 mg d'acétate de bornyle R et 10 µl de cinnéol R dans 1 ml d'hexane R.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

Phase mobile : acétate d'éthyle R, isohéxane R (5:95 V/V).

Dépôt : 10 µl, en bandes.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : traitez avec une solution d'aldéhyde anisique R. Chauffez à 100-105 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour.

Résultats : voir ci après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner.

État de la plaque	
Acétate de bornyle : une bande brun-jaune	Une bande rouge
	Une bande brun-jaune de faible intensité
Cinnéol : une bande violette	Une bande colorée de faible intensité
	Une bande violette
Bornéol : une bande brun-violet	Des bandes colorées de faible intensité
	Une bande brun-violet
	Une bande colorée de faible intensité
Solution témoin	Solution à examiner

D. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Broyez 1,0 g de romarin dans 10 ml de méthanol R et filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 1,0 mg d'acide caféique R et 5,0 mg d'acide rosmarinique R dans 10 ml de méthanol R.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

Phase mobile : acide formique anhydre R, acétone R, chlorure de méthylène R (8,5:25:85 V/V/V).

Dépôt : 10 µl de solution à examiner et 20 µl de solution témoin, en bandes.

Développement : sur un parcours de 8 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. **Résultats :** voir ci après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner.

État de la plaque	
Acide caféique : une bande de fluorescence bleu clair	Une bande de fluorescence rose
Acide rosmarinique : une bande de fluorescence bleu clair	Une bande de fluorescence bleu de faible intensité
Solution témoin	Solution à examiner

ESSAI

Éléments étrangers (2.8.2) : au maximum 5 pour cent de liges et au maximum 2 pour cent d'autres éléments étrangers.

Eau (2.2.13) : au maximum 100 mL/kg, déterminé sur 20,0 g de romarin pulvérisé (355) (2.9.12).

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 9,0 pour cent.

DOSAGE

Dérivés hydroxycinnamiques totaux

Solution mère. A 0,200 g de romarin pulvérisé (355) (2.9.12), ajoutez 80 ml d'éthanol à 50 pour cent V/V R. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir et filtrez. Rincez le filtrat avec 10 ml d'éthanol à 50 pour cent V/V R. Réunissez le filtrat et la solution de rinçage dans un ballon jaugé et complétez à 100,0 ml avec de l'éthanol à 50 pour cent V/V R.

Solution à examiner. A 1,0 ml de solution mère, ajoutez 2 ml d'acide chlorhydrique 0,5 M, 2 ml d'une solution préparée en dissolvant 10 g de nitrite de sodium R et 10 g de molybdate de sodium R dans 100 ml d'eau R, puis 2 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et complétez à 10,0 ml avec de l'eau R ; mélangez.

Solution de compensation. Prélevez 1,0 ml de solution mère et complétez à 10,0 ml avec de l'eau R.

Mesurez immédiatement l'absorbance (2.2.25) de la solution à examiner à 505 nm.

Calculez la teneur pour cent en dérivés hydroxycinnamiques totaux, exprimés en acide rosmarinique, à l'aide de l'expression suivante :

$$A \times 2,5 \\ m$$

en prenant 400 comme valeur de l'absorbance spectrique de l'acide rosmarinique.

A = absorbance de la solution à examiner à 505 nm,

m = masse de la prise d'essai, en grammes.

Huile essentielle (2.8.12). Utilisez 25,0 g de romarin confusé, un ballon de 1000 ml et 300 ml d'eau R comme liquide d'entraînement. Distillez à un débit de 2-3 mL/min pendant 3 h.

Construction de Monographie

Exemple : Extrait d 'origine végétale

Similaire à la monographie drogue avec quelques essais supplémentaires

- Définition: Ratio drogue/extrait exemple 1:10 (Teinture); 2-3:1 (extrait sec)
- Caractères organoleptiques
- Identification: CCM
- Dosage...



2- Sécurité

✓ Peur des effets indésirables des produits synthétiques

+

✓ Impression intuitive que le «naturel» est une assurance contre tout danger



Les produits naturels peuvent présenter des effets indésirables et toxiques

Une plante médicinale ou une préparation à base de produits naturels doit être considérée comme un médicament à part entière :

La Qualité,
L'Efficacité,

Les Risques,
La Toxicité,

Les Interactions médicamenteuses...



le rapport Bénéfice/Risque

sont à évaluer.

Toxicité intrinsèque liée à la plante :

- 1. toxines,**
- 2. alcaloïdes,**
- 3. diterpènes,**
- 4. hétérosides cardiotoxiques,**
- 5. dérivés cyanogènes...**

Divers Contaminants:

- **Microbiens,**
- **Mycotoxines,**
- **Résidus de pesticides,**
- **Métaux lourds,**
- **Additifs volontaires (substances chimiques, médicamenteuses ou colorants ...)**

■ **Falsifications,**

- **Frauduleuses,**
- **Par méconnaissance, ou**
- **Par mélange**

Recommandations sur la Qualité et la Sécurité

- ✓ Les Produits Naturels comme tout médicament ou produit de santé doivent respecter les règles de qualité et de sécurité.

3- Ethnopharmacologie au Liban

Contribution à l'étude de la flore Libanaise



Le Liban dispose d'une flore riche en espèces endémiques et en plantes médicinales.

P. Mouterde (1966, 1970, 1983) décrit dans sa Nouvelle Flore du Liban et de la Syrie

- 143 familles botaniques,
- 1449 genres et
- 7253 espèces végétales.

En 2002, M. Nehmé recense dans son Dictionnaire Etymologique de la Flore du Liban 783 genres et 2607 espèces dont 78 endémiques.


Selon la dernière évaluation de la flore libanaise (Tohmé et Tohmé, 2007), 103 espèces végétales endémiques du Liban ont été répertoriées et illustrées.

Etudes réalisées

- Recherche bibliographique
- Recensement et vérification sur le terrain,
- Enquêtes ethnopharmacologiques,
- Recherche phytochimique,
- Recherche bioguidée pour différentes activités,
- Application biotechnologique avec culture *in vitro*.



Nos résultats 1995-2008

- ❖ les plantes endémiques,
 - ❖ les plantes toxiques,
 - ❖ les plantes odorantes,
 - ❖ les plantes traditionnellement utilisées.
- 

Nos résultats 1995-2008

Plantes endémiques

289 espèces réparties dans : 151 genres, 41 familles,

- *Selon leur abondance* : 42 abondantes, 14 rares, 14 en danger,
- *Selon leurs propriétés* : 21 médicinales, 47 à risque toxique, 5 à usage traditionnel (risque pour la biodiversité, et effets nocifs).
- *Selon les études scientifiques* :
221 n'ont pas fait l'objet d'études scientifiques,
18 ont fait l'objet de peu d'études,
15 font l'objet de recherches plus récentes.



Ferula hermomis Boiss.

Nos résultats 1995-2008

Plantes toxiques
Projet soutenu par le CNRS libanais

157 espèces réparties dans : 57 familles, 127 espèces sauvages et 30 espèces adaptées ou ornementales.



Nerium oleander L.



Urginea maritima L.



Ricinus communis L.



Conium maculatum L.



Hyoscyamus aureus L.

Plantes odorantes = à Huiles essentielles

129 espèces, dont 102 sauvages et 27 cultivées. Familles principales: Apiaceae, Lamiaceae, Pinaceae, Rosaceae, Myrtaceae...



Plantes médicinales Ethnopharmacologie

L'usage traditionnel de ces dernières y est ancestral et se transmet oralement de génération en génération.

La médecine traditionnelle tient encore une place privilégiée au sein de la culture libanaise, notamment parce qu'une partie de la population n'a aujourd'hui toujours pas ou peu d'accès à la médecine conventionnelle.

Le coût du traitement de nombreuses pathologies reste trop élevé par rapport au pouvoir d'achat du pays.


En l'absence quasi totale de services de soins publics, le citoyen est souvent confronté à des factures médicales de plus en plus élevées.

La médecine traditionnelle est donc souvent l'unique chance de se soigner pour de nombreux citoyens, surtout dans les régions rurales. D'autre part, la thérapeutique par les plantes est une institution au Liban, le végétal faisant partie intégrante du patrimoine culturel (El Beyrouthy, 2009).



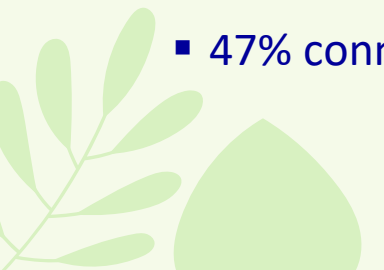
➤ **Enquêtes ethnopharmacologiques**

3 études ont été réalisées à plusieurs niveaux:

1. du public sur un échantillon (866 individus) assez représentatif de la population libanaise (âge, habitat, profession),
 2. des herboristes "A'ttarines" (21) et des tradipraticiens « Toubibs arabes" (4).
 3. localement chez les familles: trois régions libanaises: Sud, Rachaya et Baalbeck.
- 



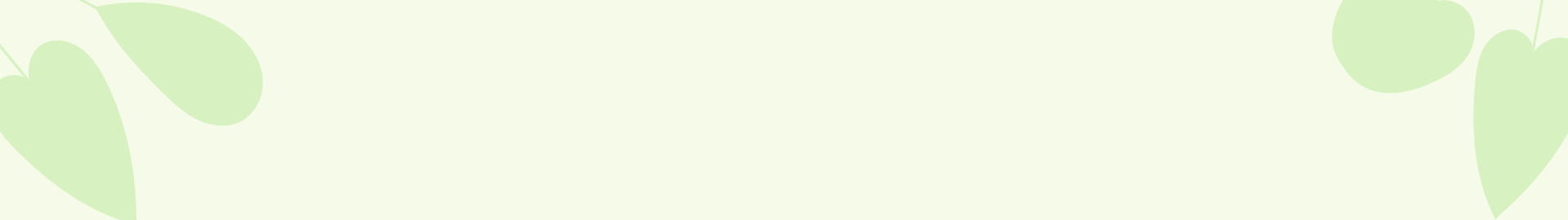
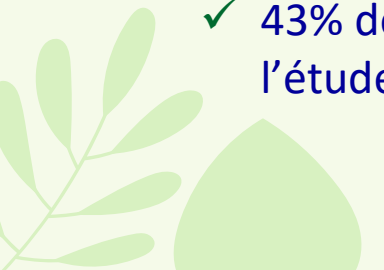
Résultats

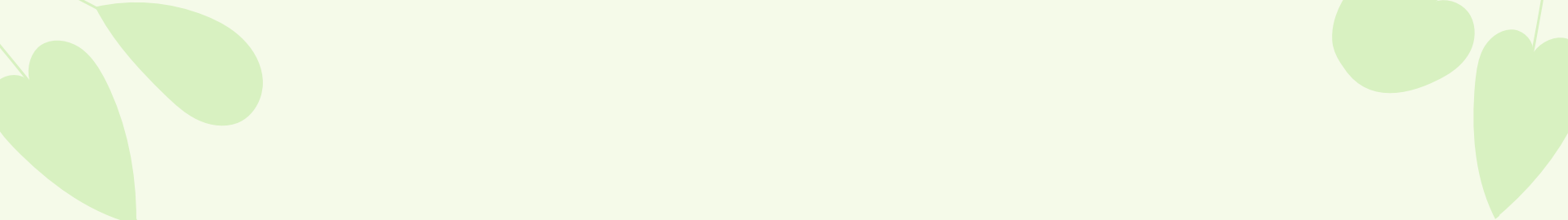

- 83 % de la population interrogée utilisent occasionnellement la phytothérapie.
 - Les individus ayant 21 à 30 ans sont les plus consommateurs de plantes médicinales (PM) ce qui implique un bon avenir pour celle - ci
 - Chaque individu de cette population connaît en moyenne, 11 PM.
 - 47% connaissent en moyenne deux plantes toxiques.
- 



Les symptômes les plus cités pour être soulagé ou soigné par les PM sont les :


- rhume,
 - grippe,
 - digestifs (spasmes, constipation, coliques et diarrhées),
- 

- 
- ✓ l'usage traditionnel de 81/167 plantes est en corrélation avec les données de la littérature,
 - ✓ l'usage de 54/167 plantes est partiellement en corrélation avec ces données,
 - ✓ l'usage traditionnel de 32/167 plantes est en désaccord avec la bibliographie.
 - ✓ La forme la plus utilisée est la tisane « Zhourat »
 - ✓ 43% des usages traditionnels sont communs entre les trois régions de l'étude
- 

- 
- ✓ 60% des PM utilisées proviennent de la Cueillette ou production personnelle familiale , 40% achetés chez les herboristes ou les épiceries
 - ✓ Toute la population et groupe d'âge utilisent la médecine traditionnelle
 - ✓ La grande proportion des tisanes sont formées d'un mélange de deux ou plusieurs plantes
 - 81% à Baalbeck,
 - 65% au Sud-Liban,
 - 71% à Rachaya.
- 



PUBLICATIONS

- 7 publications internationales,
 - 8 Participations à des manifestations scientifiques et présentation de posters,
 - 16 Participations orales au cours des manifestations scientifiques,
 - 23 Encadrement d'étudiants – chercheurs, thèses d'exercice et rapports de fin d'études (Ingénieur, Master...).
- 

Conclusion sur l'éthnopharmacologie

Le résultat montre que l'usage des plantes reste répandu dans la population, plus particulièrement en zone rurale, et se fait majoritairement sous la forme de tisanes ou « Zhourat ». Les symptômes les plus couramment traités sont d'ordres respiratoire, digestif ou rénal.

Cette enquête mérite d'être

- réalisée dans d'autres régions du pays,
- approfondie par une étude plante par plante.

CONCLUSIONS

Les plantes médicinales et leurs préparations doivent être de bonne qualité afin de préserver leur fiabilité.

Il serait souhaitable que de nouveaux projets soient entrepris avec comme objectifs des études de recherche appliquée multidisciplinaire, en vue d'une valorisation dans un cadre de développement durable et dans le respect de la biodiversité de la flore libanaise.



البيديعة
LaBadi'ia



Quality Systems International



HOPE MCF

Merci à tous les Collaborateurs avec un Hommage particulier à Pr Marie Tueni

- **Université Libanaise:**

Faculté de Pharmacie:

Pr. Tueni Marie, Pr. Oueida Fathi, Pr. Yassine Ahmad, Pr. Habib Jean, Pr. Chebleh Edmond, Dr Baalbaki Bassem,
Dr Khanafer Nagahm, Dr Abousamra Charles, Dr Nourredine Najla, Dr Rana Chamseddine, Dr Jaafar Jinane, Dr Farhat Riaf, Dr Ghannam Nidal, Dr. Hamdane Hassan, Dr Nemer Georges, Dr Hilal Abir

Faculté d'Agronomie: Pr Traboulsi Abdallah, Dr Rammal Salma, Dr Nader Nathalie

Facultés des sciences: Dr Elhage Samih, Pr. Farah Georges,

- **Université américaine de Beyrouth: AUB:** Pr. Abou-Chaar Charles
- **CNRS Libanais:** Pr. Tohmé Goerges
- **Université de Toulouse:** Pr. Fourasté Isabelle, Pr Stanislas Edouard, Pr. Moulis Claude, Pr. Fabre Nicolas,
- **Université de Marseille:** Pr. Elias Riad., Pr. Balansard Guy.
- **Université de Nancy:** Pr. Laurain-Mattar Dominique



Thank You

شكرا جزيلاً لاهتمامكم