

Formulation D'un Medicament Traditionnel Ameliore Anti Emetique A Base Des Graines De *Garcinia kola* Heckel**Djoko Ernest¹, Foutse Yimta², Chougouo Rosine³, Simo Foko Lydie Patricia¹, Wanga Nyamsi Richelmine Christelle¹, et Wouessidjewe Denis⁴**¹Université des Montagnes. Laboratoire de Pharmacie Galénique. Banganté-Cameroun²Université des Montagnes. Laboratoire de Pharmacognosie. Banganté-Cameroun³Université des Montagnes. Laboratoire de Chimie Analytique. Banganté-Cameroun⁴Université de Grenoble Alpes-UFR de Pharmacie, Département de Pharmacochimie moléculaire-UMR CNRS 5063. FranceAuteur Correspondant: E-mail: edjoko@udm.aed-cm.org ou edjoko16@gmail.com

Résumé : *Garcinia kola* encore appelé Kola amère est un arbre fruitier de la famille des clusiaceae. Ses graines sont très utilisées en médecine traditionnelle pour soigner de nombreuses affections digestives rhumatismales et respiratoires. Malheureusement une fois sèche, elles deviennent très dures et impropres à la consommation.

La présente étude s'est donnée pour objectif de mettre au point un Médicament Traditionnel Amélioré destiné à combattre la nausée et les vomissements, pathologies contre lesquelles ces graines ont la plus grande réputation dans la région Ouest du Cameroun.

Pour rester très proche de l'utilisation traditionnelle nous avons choisi de confectionner des pastilles à mâcher. A l'aide d'excipients simples (saccharose, lactose, beurre de cacao) des pastilles titrant 13,5 % de poudre de graines de *Garcinia kola* correspondant à 0,1 g équivalent quercétine de flavonoïdes ont été mises au point. Un échantillon de 80 personnes (hommes et femmes) souffrant de nausée ou de vomissements et ayant signé le formulaire de consentement éclairé ont reçu et consommé les pastilles. Ces dernières se sont montrées très efficaces:

-A la dose de 4 pastilles par jour l'efficacité était de 100%: tous les patients traités ont été soulagés.

-L'activité était obtenue dans les 10 mn après la consommation

-Les pastilles étaient actives sur les nausées et les vomissements ayant comme origine le mal des transports, les helminthiases et la malaria.

En définitive, les pastilles confectionnées peuvent permettre de conserver les graines de *Garcinia kola* sous une forme disponible partout et en tout temps. Comparées à d'autres médicaments utilisés dans la prise en charge de la nausée et des vomissements ces pastilles ont l'avantage de la rapidité d'action et de l'absence de toxicité

Mots clés: *Garcinia kola*, anti émétique, MTA.

Abstract

Garcinia kola also called bitter kola is a fruit tree of Clusiaceae family. Its seeds are used in traditional medicine to treat many digestive, rheumatic and respiratory diseases. Unfortunately when they are dry, they become hard and unfit for consumption.

In this study we wanted to develop an improved traditional medicine against nausea and vomiting, pathologies against which these seeds have the greatest report in the west region of Cameroon.

To remain very close to traditional use we decided to prepare chewing pellets, with the aid of simple excipients (sucrose, lactose, cocoa butter). Those pellets contained 13.5% of *Garcinia*

kola seeds powder corresponding to 0,1g of quercetin flavonoïds equivalents. The pellets were administered to a sample of 80 persons suffering from nausea or vomiting and they were very effective.

- i. On a dose of 4 pieces a day the effectiveness was 100%; all in all the patients were treated.
- ii. The activity of the drug was obtained 10 minutes after its consummation.
- iii. The pellets were active on nausea and vomiting that originates from motion sickness, helminthiasis and malaria.

Finally, the preparation of chewing pellets can make *Garcinia kola* seeds favourable for consumption at anytime and anywhere; their effectiveness on nausea and vomiting is better than other drugs usually prescribed in case of those pathologies.

Keywords: *Garcinia kola*, antiemetic drug, improved traditional medicine.

Cite this article as: Djoko Ernest, Foutse Yimta, Chougou Rosine, Simo Foko Lydie Patricia, Wanga Nyamsi Richelmine Christelle, et Wouessidjewe Denis. **2018.** Formulation D'un Medicament Traditionnel Ameliore Anti Emetique A Base Des Graines De *Garcinia kola* Heckel. Int. J. Curr. Innov. Adv. Res., **1(6): 146-155.**

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. **Copyright©2018;** Djoko Ernest, Foutse Yimta, Chougou Rosine, Simo Foko Lydie Patricia, Wanga Nyamsi Richelmine Christelle, et Wouessidjewe Denis.

Introduction

Garcinia kola également connu sous le nom de bitter kola est un arbre fruitier de la famille de clusiaceae. Ses graines sont très utilisées en médecine traditionnelle pour soigner de nombreuses pathologies digestives (Eyog *et al.*, 2006; Oguntola, 2011 Boakye *et al.*, 2012), arthrosique (Olayinka *et al.*, 2008) respiratoire (Ofusori *et al.*, 2008; Odeyemi et Oluwajoba, 2011; Ebomoyi et Okojie, 2012) et rénale (Okoko et Awhin Ejiro, 2007). Les travaux de Noisiri en 2010 et Salman *et al.*, 2013 avaient mis en évidence les propriétés anti nauséuses des graines de garcinia. Kagbo et al avaient établi que la toxicité de *Garcinia kola* ne se manifeste qu'au-delà de 359 mg/kg de poids (Kagbo et Ejebe, 2010). Nous avons voulu dans la présente étude mettre au point un Médicament Traditionnel Amélioré (MTA) pour combattre la nausée et les vomissements banaux. Nous avons choisi de transformer les graines en pastilles à mâcher, de façon à rester aussi proche que possible de l'utilisation qui en est faite par les populations de l'Ouest dans des nausées et vomissements.

Matériel

Pour la préparation et le contrôle des pastilles, nous avons eu recours entre autres à un bain marie P SELECTA/UNIVEBA, une balance EXPLORER OHAVS, une lampe UV Bioblock scientifique 254 / 365 nm, un spectrophotomètre CARY 1^E 100, un jeu de moules en plastique, un kit de verrerie de laboratoire, des solvants. Nous nous sommes par ailleurs servis des fiches d'enquête et des fiches de consentement éclairé pour la recherche de l'efficacité du produit.

Méthode

Préparation des pastilles

Les noix fraîches de *Garcinia kola* achetées sur le marché de MANJO ont été débarrassées de leur pellicule marron puis ont été râpées et séchées à 40°C pendant 3 jours avant d'être pulvérisées. Le screening phytochimique de la poudre a permis de déterminer les groupes

phytochimiques présents avant le dosage des flavonoïdes totaux estimé en équivalents quercétine (Adesuyi *et al.*, 2012).

Sur la base des travaux de Kagbo et Ejebe relatifs à la toxicité (Kagbo et Ejebe, 2010) et de Noisiri relatif à l'efficacité (Nosiri *et al.*, 2010), nous avons choisi la dose de 50 mg/kg/j soit 3 g par jour pour un adulte de 60 kg. Tenant compte de la taille des moules, nous avons confectionné des pastilles dosés à 250 mg de poudre de *Garcinia Kola* à administrer plusieurs fois par jour.

Pour ne pas trop s'écarter de l'utilisation faite en médecine traditionnelle, nous avons choisi de confectionner une forme solide sèche à mâcher. C'est ainsi que nous avons eu recours à un édulcorant pour atténuer l'amertume de la graine, un diluant pour ajuster la masse et un liant pour agglomérer les particules de poudre. Les pastilles obtenues ont été conditionnées dans des piluliers teintés portant une étiquette précisant la composition, la posologie, l'indication et la date de fabrication.

Contrôle de qualité du produit fini

- i. Contrôle organoleptique : des tests sensoriels ont permis de vérifier la forme, la saveur, le goût et la stabilité de la couleur dans le temps.
- ii. Uniformité de masse : en assimilant les pastilles à de gros comprimés nous avons suivi le protocole de la pharmacopée européenne en pesant individuellement 20 unités prélevées au hasard pour en déterminer la moyenne et l'écart tolérable (e %) par rapport à cette moyenne.
- iii. Uniformité de teneur et dosage des flavonoïdes : nous avons prélevé au hasard 10 unités dans lesquelles les flavonoïdes totaux ont été dosés individuellement par spectrophotométrie à 420 nm après traitement par le trichlorure d'aluminium en solution éthanolique à 2%. Il était question de vérifier que les résultats des 10 dosages individuels restent dans les limites de 85% à 115% prévues par la pharmacopée européenne.
- iv. Contrôle microbiologique : Dans 3 tubes à essais stériles nous avons introduit 1 pastille et 10 ml d'eau peptonée. Après fusion par chauffage au bain marie à 50° C les tubes ont été agités vigoureusement ; puis le mélange a été passé sur un filtre stérile. Les filtrats collectés dans de nouveaux tubes stériles ont été laissés en incubation 24h à 37°C à la recherche de la pousse de microorganismes éventuels à identifier sur milieux spécifiques : milieu de Chapman pour les Staphylocoques, gélose Agar pour les germes aérobies, milieu à base de Dextrose et pomme de terre pour les levures.

Recherche de l'efficacité des pastilles sur les nausées et vomissements

Nous avons administré les pastilles à un échantillon de personnes souffrant de nausée ou de vomissements d'étiologies diverses ayant signé le formulaire de consentement éclairé. La clearance éthique n'était pas nécessaire en raison de la consommation permanente de ces graines depuis plus de 50 ans. Les personnes diabétiques ou hypertendues ainsi que les femmes enceintes n'étaient pas éligibles à l'étude. Certains sujets étaient sélectionnés au niveau des gares routières et suivis par téléphone alors que d'autres étaient choisis en milieu hospitalier avec l'aide du personnel consultant.

L'efficacité était appréciée sur la base des réponses au questionnaire d'enquête en tenant compte de l'origine du malaise, du nombre de pastilles consommées dans la journée, du délai d'action et de la durée d'action.

Les données de l'enquête ont été traitées grâce aux logiciels Microsoft Excel et SAS (Statistical Analysis System).

Résultats

Screening chimique

La teneur en eau des graines râpées était de 58, 41% \pm 3,65. Les groupes chimiques présents dans la graine sont rassemblés dans le tableau 1.

Tableau 1. Composition chimique des graines de *Garcinia kola*

Groupe	Réactif	Résultat
Alcaloïdes	Réactif Mayer	+
	Réactif de Dragendorff	++
Flavonoïdes	NaCl-HCl dilué	++++
Saponines	Indice de mousse	++
Coumarines	HCl concentré	++++

Le nombre de (+) est proportionnel à l'intensité de la coloration ou du précipité.

Les flavonoïdes, les tanins et les coumarines étaient les composants majeurs.

Dosage des flavonoïdes

Une CCM préliminaire réalisée sur gel de silice avec comme solvant de migration le mélange hexane-chloroforme-acétone-méthanol (20 :16 :6 :5) a révélé la présence de quercétine avec un rapport frontal R_f de 0,60.

Un étalon de quercétine a permis de préparer la gamme et la courbe d'étalonnage (Tableau 2 et Figure 1).

Tableau 2. Gamme d'étalonnage de la quercétine

	Blanc	1	2	3	4	5
Etalon quercétine 25 μ g/ml (ml)	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1
Solvant (ml)	1	0,8	0,6	0,4	0,2	0
Volume total (ml)	1	1	1	1	1	1
AlCl ₃ (ml)	1	1	1	1	1	1
Concentration (μ g/ml)	0	5	10	15	20	25

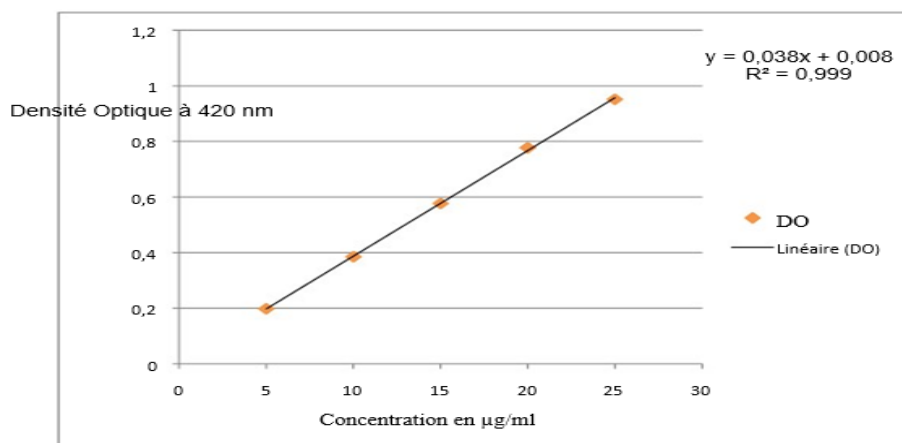


Figure 1. Courbe d'étalonnage de la quercétine

La solution éthanolique de flavonoïdes totaux de 50 mg de poudre /ml lue à 420 nm en présence de $AlCl_3$ a donné une D.O de 0,794 correspondant à 20 mg/ml équivalents quercétine de flavonoïdes. Les 250 mg de poudre de chaque pastille contiennent donc 100 mg équivalent quercétine de flavonoïdes. Ainsi la teneur prévue des pastilles en flavonoïdes totaux était de 0,1g équivalent quercétine.

Fabrication des pastilles

Les moules utilisés nous obligeaient à ne produire que 60 pastilles par lot. Après plusieurs essais nous avons adopté comme liant le beurre de cacao à 52,5% complété par le lactose à 8% et comme édulcorant le saccharose à 26 %. Les pastilles ne contenaient donc que 13,5 % de poudre de noix de *Garcinia kola*. Après fusion du beurre de cacao au bain marie nous y avons incorporé de façon homogène le mélange des produits pulvérulents avant de couler la pâte fluide dans les alvéoles du moule (Figure 2). Après refroidissement le démoulage a donné des pastilles que nous avons choisi d'appeler BITAMINE F.L*. et que nous avons conditionnées dans des piluliers en PVC.

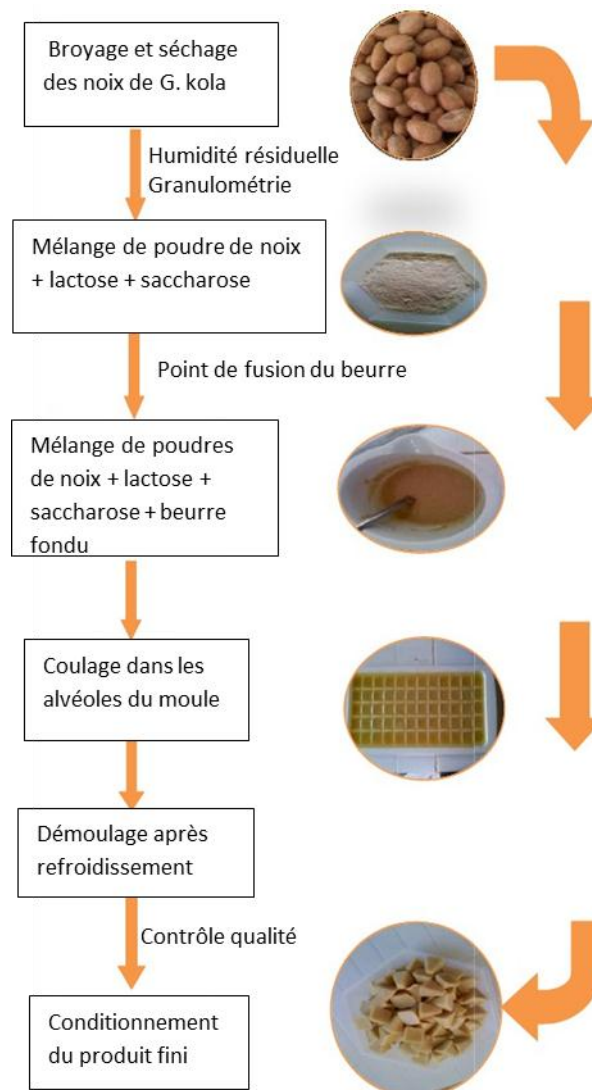


Figure 2. Protocole d'obtention des pastilles



Figure 3. Présentation du produit fini

Contrôle de qualité des pastilles

Caractères organoleptiques

Les pastilles obtenues sont de forme pyramidale, de couleur blanchâtre, de saveur sucrée et amère. Leur surface est lisse sans aspérité.

Uniformité de masse

La masse moyenne des 20 pastilles prélevées au hasard était de $M = 1,92$ g, conduisant à un écart maximum tolérable de $\pm 5\%$ soit $\pm 0,09$ g conduisant aux limites de 1,83 g et 2,01 g. Les masses des 20 pastilles s'étaient entre 1,84 g et 2,01 g. Aucune de ces masses ne sortant de l'intervalle 1,83 g–2,01 g, les pastilles étaient acceptables en ce qui concerne le test d'uniformité de masse.

Uniformité de teneur

Le dosage individuel des flavonoïdes dans 10 pastilles choisies au hasard a conduit à des valeurs allant de 87 mg à 114 mg équivalent quercétine. Ces valeurs sont bien dans les limites (85%–115%) acceptables de la pharmacopée européenne.

Contrôle microbiologique

La recherche des contaminants microbiologiques s'est révélée négative : absence de bactéries et de champignons.

Efficacité des pastilles

L'échantillonnage était constitué de 80 personnes souffrant de nausée et /ou de vomissements dont 60% de sexe féminin et 40% de sexe masculin et la moyenne d'âge était de $33 \pm 3,85$ ans. Les sujets les plus touchés par le malaise appartenaient aux classes d'âge 21–30 ans et 31–40 ans comme le montre la Figure 4.

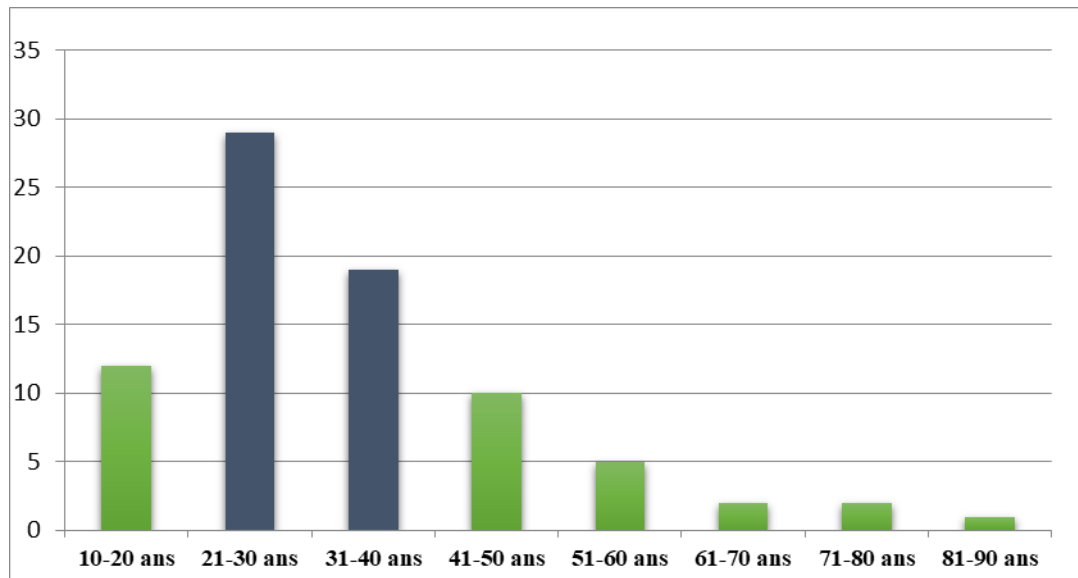


Figure 4. Fréquence des sujets en fonction de l'âge

Les sujets souffrant de mal de transport routier représentaient 39% et ceux souffrant de nausées d'origine pathologique (malaria, parasitoses intestinales ; ulcère gastrique) 24%. Ceux souffrant de nausée d'origine inconnue représentaient 37%.

Avec 1 pastille par jour les malaises ne pouvaient être jugulés que chez 4% de sujets. Avec 2 pastilles par jour le succès était obtenu chez 55% de sujets. Avec 3 pastilles, le succès passait à 88% et se généralisait à 100% pour 4 pastilles par jour. Aucun échec n'a été observé sur les 80 cas ; donc sur tous les types de malaises enregistrés (mal de transport, nausées d'origine pathologique, nausée d'origine inconnue) le succès était de 100%. Après administration, le temps de latence pour observer l'effet sur les vomissements était de 5 mn pour 13% de malades, 10 mn chez 61% et 15 mn chez 100%. La durée d'action sur les vomissements était de 1h chez 3% de patients ; 3h chez 19%, 4h chez 26%, 5h chez 36% et 6h chez 16% ; sur la nausée la durée d'action était de 1h chez 10% de patients, 2h chez 31%, 3h chez 33%, 4h chez 20%, 5h chez 4% et 9h chez 2%.

Discussion

La teneur en eau des graines était de 58,41 % contrairement à Asaolu qui obtenait 75% pour les graines (Asaolu, 2003). La différence peut s'expliquer par le fait que nos graines ne sortant pas fraîchement de leur coque avaient déjà commencé à se dessécher. La composition phytochimique trouvée avec beaucoup de flavonoïdes, de tanins et coumarines est en concordance avec les travaux de Asaolu. La forme galénique choisie (pastilles à croquer) est une forme sèche de manipulation aisée et potentiellement de bonne conservation. Nous aurions pu opter pour des comprimés à sucrer mais la mise au point de la formule aurait été alors plus laborieuse et le prix de revient plus élevé. L'absence de contaminant microbiologique observée confirme l'activité antibactérienne de *garcinia kola* annoncée par Ezeanya en Ebakota (2013).

L'analyse du temps de latence pour l'activité sur les vomissements et la nausée nous permet d'adopter un temps moyen d'action de 10 mn et une durée d'action moyenne de 4h. Une comparaison avec quelques antiémétiques courants (Neal *et al.*, 2003) nous permet de mieux comprendre l'intérêt pharmaceutique des pastilles de *Garcinia kola* comme le montre le tableau 2 .

Tableau 2. pastilles de *Garcinia kola* comparées à quelques antiémétiques courants

	Pastilles <i>Garcinia kola</i> (BITAMINE® F.L.)	Metoclopramide (PRIMPERAN®)	Metopimazine (VOGALENE®)	Diphenhydramine (NAUTAMINE®)
Activite	Nausée et vomissement	Nausée et vomissement	Nausée et vomissements	Prévention du mal de transport nausée et vomissement
Delai D'action	10 mn par voie orale	10 à 15mn en IM 3mn en IV	15 minutes en IM 3 minutes en IV	1 à 2 heures par voie orale
Duree D'action	4 h par voie Orale	5 à 6 h par voie IM et IV	5 à 6 h par IM et IV	6 à 8 heures par voie orale
Effets Indesirables	Pas d'effets secondaires connus aux doses thérapeutiques	somnolence -troubles - extrapyramidaux hyperprolactinémie -gynécomastie -galactorrhée -aménorrhée -allongement de l'intervalle QT -arythmies ventriculaires	somnolence -bradycardie -sécheresse buccale -réactions allergiques -spasmes des muscles du visage -raideur musculaire -troubles digestifs, visuels, sexuels	hypotension orthostatique -sécheresse des muqueuses -mydriase -palpitation cardiaque -risque de rétention urinaire -vertige, somnolence -baisse de la mémoire -anémie hémolytique -leucopénie -urticaire -choc anaphylactique
Contre-Indications	Absences de contre-indications	-hémorragie -obstruction -perforation digestive -syndrome de mal absorption	-glaucome -rétention urinaire -adénome prostatique	-glaucome -rétention urinaire -allaitement -adénome prostatique

Comparées au Métopimazine, à la Métopimazine et à la Diphenhydramine, les pastilles de *Garcinia Kola* ont comme avantages:

1. l'absence d'effets secondaires et de contre-indications
2. une efficacité supérieure en terme de délai d'action
3. une rapidité d'action comparable aux présentations injectables en IM
4. une bonne souplesse dans l'observance du traitement : la prise de la pastille est liée à l'apparition des malaises et il n'y a pas de délai obligatoire à observer entre 2 prises.

Conclusion

Cette étude vient expliquer et confirmer l'utilisation des graines de *Garcinia kola* en médecine traditionnelle. Les personnes souffrant de nausée et / ou de vomissements banaux sont soulagées rapidement par des pastilles de noix de *Garcinia kola*. Ces pastilles sans effets secondaires ni contre-indication formelle aux doses thérapeutiques pourraient être produites pour compléter ou améliorer l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des nausées et des vomissements banaux.

Conflits d'intérêt

Il n'existe aucun conflit d'intérêt par rapport à cet article

References

1. Adesuyi, A.O., Elumm, I.K., Adaramola, F.B. and Nwokocha, G.M. **2012**. Nutritional and phytochemical screening of *Garcinia kola*. *Advance Journal of Food Science and Technology*, **4(1): 9-14**.
2. Asaolu, M.F. **2003**. Chemical composition and phytochemical screening of the seeds of *Garcinia kola*. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research*, **46(3): 145-147**.
3. Boakye, P.A., Stenkamp-Strahm, C., Bhattarai, Y., Heckman, M.D. Brierley, S.M., Pasilis, S.P. and Balemba, O.B. 2012. 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors contribute to the anti-motility effects of *Garcinia buchananii* bark extract in the guinea-pig distal colon. *Neurogastroenterol Motil*, **24: e27-e40**.
4. Ebomoyi, M.I. and Okojie, A.K. **2012**. Physiological mechanism underlying the use of *Garcinia kola* Heckel in the treatment of asthma. *African Journal of Respiratory Medicine*, **8(1): 5-8**.
5. Eyog, M.O., Ndoye, O., Kengue, J. and Awono, A. **2006**. Les fruitiers forestiers comestibles du Cameroun. *International Plant Genetic Resources Institute*.
6. Ezeanya C.C. and Ebakota, O. **2013**. Antibacterial activity of *Garcinia kola* seed and leaf extract on some selected clinical isolates. *Science Journal of Microbiology*, **2013: 1-9**.
7. Kagbo, H.D. and Ejebe, D. **2010**. Phytochemistry and Preliminary toxicity studies of the methanol extract of the stem bark of *Garcinia kola*. *The Internet Journal of Toxicology*, **7(2): 1-8**.
8. Neal, M., Marie, P.M. and Livia, G. **2003**. *Pharmacopée médicale. Médicaments utilisés pour les nausées et les vertiges*. 2^{ème} Edition, **66 p**.

9. Nosiri, C., Alewu, B. and Gambo, A. **2010**. Preliminary study of the anti-emetic effect of *Garcinia Kola* seed extract in young chicks. *The Internet Journal of Alternative Medicine*, **8(2): 152-156**.
10. Odeyemi O.A. and Oluwajoba, S.O. **2011**. Antimicrobial activity of *Garcinia kola* against Human upper Respiratory Tract Pathogens. *International Journal of Research in Biomedicine and Biotechnology*, **1(2): 5-8**.
11. Ofusori, D.A., Ayoka, A.O., Adelokun, A.E., Falana, B.A. and Adeeyo, O.A. **2008**. Microanatomical effect of ethanolic extract of *Garcinia kola* on the lung of Swiss albino mice. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine*, **10(1): 1-5**.
12. Oguntola, S. **2011**. Bitter Kola for vomiting, Nausea control. *Natural health*.
13. Okoko, T. and Awhin Ejiro, P. **2007**. *Garcinia kola* extract reduced cisplatin–induced kidney disfunction in rats. *African Journal of Biochemistry Research*, **1(6): 124-126**.
14. Olayinka O Adegbehingbe, Saburi A Adesanya, Thomas O Idowu, Oluwakemi C Okimi, Oyesiku A Oyelami and Ezekiel O Iwalewa. **2008**. Clinical effects of *Garcinia kola* in knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **3(34): 1-10**.
15. Pharmacopée européenne. **2002**. 4^e Edition, **215 p**.
16. Salman, A., Muhammad M.H., Syed, W.A., Zafar, A.M., Iqbal, A. and Solomon, H. **2013**. Anti-emetic effects of bioactive natural products. *Phytopharmacology*, **4(2): 390-433**.