

## EVALUATION DE LA TOXICITE GENERALE AIGUE DE "FACA" ANTIDREPANOCYTAIRE

Par

M. LOMPO <sup>(1)</sup> ; S. OUEDRAOGO <sup>(1)</sup> ; I.P. GUISSOU <sup>(1,2)</sup> ; Y. POTCHOO <sup>(3)</sup>

1- Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS)  
Département Médecine-Pharmacopée Traditionnelle/Pharmacie  
03 BP 7192 Ouagadougou 03.

2- Faculté des Sciences de la Santé - Université de Ouagadougou  
03 BP 7021 Ouagadougou 03.

3- Laboratoire de Pharmacologie - Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie  
Université du Bénin - Lomé/Togo.

### RESUME

FACA est une association de poudres de plantes (*Fagara sp. et Calotropis sp.*) couramment utilisées en tradithérapeutique au Burkina Faso dans le traitement de différentes pathologies dont la drépanocytose. Des études antérieures (GUISSOU et coll. 1995) ont mis en évidence l'activité in vivo de FACA sur la rémission des crises drépanocytaires comparativement à l'HYDERGINE produit de référence.

Le présent travail qui a pour but de fixer un garde-fou dans l'utilisation de FACA, fait une étude de sa toxicité générale aiguë par l'évaluation de la DL50. Cette DL50, selon la méthode de LITCHIFIELD et WILCOXON (1949) vaut 600 mg/kg chez la souris mâle en administration intra-péritonéale avec un intervalle de confiance compris entre 365.47 mg/kg et 985.02 mg/kg. La valeur de la DL50 permet ainsi de classer FACA selon l'échelle de toxicité des substances citée par ALAN K. DONE (1980) parmi les produits faiblement toxiques.

**MOTS CLES :** *Fagara sp. - Calotropis sp. - antidrèpanocytaire - FACA - DL50 - Toxicité générale - Plantes médicinales.*

### I. INTRODUCTION

Tout produit actif biologiquement est susceptible d'entraîner à forte dose des effets toxiques. Cette toxicité commune à la plupart des médicaments présente des risques lors de l'utilisation. C'est pourquoi, elle doit dès le début être déterminée avec précision afin d'évaluer les doses limites d'utilisation.

La méthode commune de détermination de la toxicité générale aiguë est la mesure de la dose létale 50 qui permet de situer le produit sur l'échelle de toxicité des substances chimiques citée par ALAN K. DONE (1980).

Elle consiste à rechercher les doses qui provoquent la mort de l'animal. Ce type de toxicité est la conséquence en général d'une manifestation exagérée des effets pharmacologiques qui aboutit à la mort de l'animal. La méthode la plus courante consiste à rechercher la dose qui, après administration unique, entraîne la mort chez 50% des animaux (dose létale 50% ou DL50) dans un délai de 24 à 72 heures.

La présente évaluation de la toxicité générale aiguë entre dans le cadre d'une série d'études sur FACA devant lui conférer à terme une autorisation de mise sur le marché.

## II. MATERIEL ET METHODE

### 1. Matériel

- des souris mâles de souche NMRI pesant entre 21 et 34g
- poudre de FACA en solution aux concentrations de 10,30,50, 75 et 150 mg/ml
- eau distillée
- seringues de 1 CC graduées au centième
- chronomètre

### 2. Méthode

#### a) Préparation des solutions de travail

##### - **solution à 10 mg/ml**

Peser 100 mg de poudre de FACA dans une fiole jaugée de 10 ml et compléter à 10 avec de l'eau distillée. Cette solution à 10 mg/ml est utilisée pour traiter le lot I à la dose de 100 mg/kg.

##### - **solution à 30 mg/ml**

Peser 300 mg de poudre de FACA dans une fiole jaugée de 10 ml et compléter à 10 avec de l'eau distillée. Laisser macérer pendant deux heures en agitant de temps en temps.

Laisser reposer et filtrer le surnageant sur du coton. Cette solution à 30 mg/ml est utilisée pour traiter le lot II à la dose de 300 mg/kg.

- **solution à 50 mg/ml**

Peser 500 mg de FACA dans une fiole jaugée de 10 ml et traiter cette solution comme précédemment. Cette solution à 50 mg/ml est utilisée pour traiter le lot III à la dose de 500 mg/kg.

- **solution à 75 mg/ml**

Peser 750 mg de FACA dans une fiole jaugée de 10 ml et traiter cette solution comme précédemment. Cette solution à 75 mg/ml est utilisée pour traiter le lot IV à la dose de 750 mg/kg.

- **solution à 150 mg/ml**

Peser 3000 mg de FACA dans une fiole jaugée de 20 ml et traiter cette solution comme précédemment. Cette solution à 1500 mg/ml est utilisée pour traiter le lot V à la dose de 1500 mg/kg.

b) Traitement des animaux

Les souris sont mises à jeun pendant 12 heures avant le test. Cinq lots de 5 souris sont constitués de la façon la plus homogène possible (poids moyen du lot compris entre 25 et 28g) et reçoivent en intrapéritonéale respectivement les doses de 100mg/kg ; 300 mg/kg ; 500 mg/kg ; 750 mg/kg et 1500 mg/kg. Le volume de soluté à injecter ne dépasse pas 0.4 ml. Ces souris sont suivies pendant 72 heures et les modifications de comportement au cours du test sont notées.

c) Evaluation de la dose létale 50 (DL50)

Après avoir tracé la droite de régression dose-mortalité selon la méthode de Miller et TAINTER (1944) cités par WEPIERRE (1977), l'évaluation de la DL50 et de son intervalle de confiance se fait par calcul suivant le procédé de Litchfield et Wilcoxon (1949).

Lorsque la DL50 et son intervalle de confiance sont déterminés, la valeur de la DL50 est comparée avec celles de classification de la toxicité des substances. Ainsi sont classés comme :

- substances extrêmement toxiques, celles dont la DL50 chez le rat ou la souris est inférieure à 1 mg/kg ;
- substances très toxiques, celles dont la DL50 est comprise entre 1 et 50 mg/kg ;
- substances faiblement toxiques, celles dont la DL50 est comprise entre 500 et 5000 mg/kg ;

- substances pratiquement non toxiques, celles dont la DL50 est comprise entre 5 et 15 g/kg ;
- substances relativement sans danger, celles dont la DL50 est supérieure à 15g/kg.

### III. RESULTATS

Les résultats sont consignés dans les tableaux suivants :

**Tableau I : résultats de mortalité au bout de 72 h à la dose de 100 mg/kg**

Souris n°	Poids	Volume administré (ml)	Nombre d'animaux morts après		
			24 H	48 H	72 H
1	30	0.30	0/5	1/5	1/5
2	24	0.24			
3	34	0.34			
4	21.50	0.22			
5	22	0.22			
Moyennes	26.3 ± 5.47	0.26 ± 0.05			

**Tableau II : résultats de mortalité au bout de 72 h à la dose de 300 mg/kg**

Souris n°	Poids	Volume administré (ml)	Nombre d'animaux morts après		
			24 H	48 H	72 H
1	27.0	0.27	1/5	1/5	1/5
2	23.0	0.23			
3	27.5	0.28			
4	29.5	0.30			
5	29.5	0.30			
Moyennes	27.3 ± 2.66	0.28 ± 0.03			

**Tableau III : résultats de mortalité au bout de 72 h à la dose de 500 mg/kg**

Souris n°	Poids	Volume administré (ml)	Nombre d'animaux morts après		
			24 H	48 H	72 H
1	28.0	0.28	2/5	2/5	3/5
2	24.5	0.25			
3	26	0.26			
4	27	0.27			
5	31	0.31			
Moyennes	27.30 ± 2.44	0.27 ± 0.02			

**Tableau IV : résultats de mortalité au bout de 72 h à la dose de 750 mg/kg**

Souris n°	Poids	Volume administré (ml)	Nombre d'animaux morts après		
			24 H	48 H	72 H
1	25.0	0.25	3/5	4/5	4/5
2	23.5	0.24			
3	25	0.25			
4	31	0.31			
5	27	0.27			
Moyennes	26.3 ± 2.91	0.26 ± 0.03			

**Tableau V : résultats de mortalité au bout de 72 h à la dose de 1500 mg/kg**

Souris n°	Poids	Volume administré (ml)	Nombre d'animaux morts après		
			24 H	48 H	72 H
1	24	0.24	5/5	5/5	5/5
2	26.5	0.27			
3	27.5	0.28			
4	29	0.29			
5	28.5	0.29			
Moyennes	27.1 ± 1.98	0.27 ± 0.02			

Les taux de mortalité observée en 24 h ainsi que les valeurs critiques sont consignés dans le tableau 6.

**Tableau VI : Taux de mortalité et doses lethales critiques au bout de 24 h d'observation**

Dose	% Mortalité	Valeurs DL	Rapports DL
100 mg/kg	0 %	DL5 = 190 mg/kg	DL5/DL50 = 0,32
300 mg/kg	20 %	DL50 = 600 mg/kg	DL50/DL95 = 0,32
500 mg/kg	40 %	DL95 = 1900mg/kg	DL5/DL95 = 0,10
750 mg/kg	60 %		
1500 mg/kg	100 %		

La DL50 est de 600mg/kg.

La droite de régression dose-mortalité permet de lire d'autres valeurs :

. DL84 = 1200 mg/kg

. DL16 = 300 mg/kg

. DL1 = 116 mg/kg

L'intervalle de confiance sur la DL50 est :

365.47 mg/kg pour la limite inférieure

985.02 mg/kg pour la limite inférieure

Les DL5 et DL95 lues sur le graphe sont respectivement 150 et 2500 mg/kg.

Les rapports :  $DL5 / DL50 = 190/600 = 0.32$

-  $DL5 / DL50 = 600 / 1900 = 0.32$

-  $DL5 / DL95 = 190 / 1900 = 0.10$

A partir de réactions classiques, nous avons également déterminé les familles chimiques présentes dans les différents extraits. Les résultats sont consignés dans le tableau 7. On observe des différences significatives en fonction du solvant utilisé pour l'extraction.

**Tableau VII : Mise en évidence des composés chimiques dans les extraits**

FAMILLES CHIMIQUES	EXTRAITS CHLOROFORMIQUES		EXTRAITS ETHANOLIQUES		EXTRAITS AQUEUX NON HYDROLISES	
	Fagara	Calotr.	Fagara	Calotr.	Fagara	Calotr.
Sterols et triterpènes	++	+++	++	+++	+/-	+++
Caroténoïdes	+/-	++	-	-	-	-
Acides gras	++	+++	+/-	+/-	-	-
Alcaloïdes bases	+++	+++	+/-	+/-	-	-
Aglycones Flavoniques	-	-	-	+/-	-	-
Emodols	+/-	-	+++	-	++	-
Coumarines	+++	++	+++	++	+++	++
Tanins	-	-	+/-	-	++	-
Composés réducteurs	-	-	+++	+++	+++	+++
Alcaloïdes sels	-	-	+++	+++	+++	+++

+ = Réaction positive faible  
 +++ = Réaction positive très forte  
 - = Négatif

++ = Réaction positive forte  
 +/- = Traces

#### IV. DISCUSSION ET CONCLUSION

A l'issue de ce test d'évaluation de la toxicité générale aiguë, la DL50 est chiffrée à 600 mg/kg chez la souris en administration intra-péritonéale. Cette DL50 selon le tableau de classification de la toxicité des substances en fonction de leur DL50 classe FACA parmi les substances faiblement toxiques.

Les rapports DL5 / DL95 ; DL5 / DL50 ; DL50 / DL95 le confirment par leur valeurs en dessous de 0.5.

Par ailleurs si l'on considère les posologies requises : 2 à 3 gélules de 175 mg par jour ; chez un homme adulte la quantité de substance à administrer par jour serait de 525 mg. Si cet homme adulte pèse 60 kg, la dose administrée est de 8.75 mg/kg soit environ 1,46 % de la DL50 ou 7.5 % de la DL1 (116 mg/kg), dose considérée comme sûrement non mortelle. L'évaluation ainsi faite de la DL50 constitue un prérequis nécessaire à l'utilisation de FACA dans toute la sécurité requise en la matière.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **ALAN K. DONE (1980)** : Etude de toxicité : quelques données fondamentales. *Tempo Medical Afrique*, 7, 39-40.
- 2 - **GUISSOU I.P. ; SAWADOGO M. ; SAWADOGO A. ; OUATTARA A. (1995)** : Etude de l'efficacité antirépanocytaire de gélules FACA chez les enfants en milieu hospitalier de Ouagadougou (CHN-YO). *CAMES. Pharm. Méd. Trad. Afr. Presses de l'UB. Lomé.* 29-38.
- 3 - **LITCHFIELD J.T. ; WILCOXON F. (1949)** : A. Simplified Method of Evaluating Dose - Effet Experiments ; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 96, 99-113
- 4 - **MILLER L.C. ; TAINTER M.L. (1944)** : Estimation of ED50 and its Error by means of Logarithmic probit paper, *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 57, 261-264.
- 5 - **WEPIERRE J. (1977)** : Agrégé de Pharmacodynamie générale Ed. MASSON, Paris ; 158-162.