



EVALUATION DE LA TOXICITE DE «ANTEPROST » : MEDICAMENT TRADITIONNEL AMELIORE, UTILISE CONTRE L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE.

Habib Ganfon¹, Razack Osseni², Aboudoulatif Diallo⁴, Simon Azonbakin², Charles Henri Ainadou³, Anatole Lalèyè².

1- Laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie (PHYTO-GNOS) de l'UFR Pharmacie-Faculté des Sciences de la Santé-Cotonou 01 BP 188 Cotonou, Benin

2- Unité de Biologie Humaine, Faculté de Sciences de la Santé, 01 BP 188 Cotonou, Benin

3- Société de production et de promotion Pharmaceutique(S3P) Cotonou Bénin

4- Département de toxicologie, Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo.

Auteur correspondant : Razack Osseni, Tel 022996510075, E-mail : abdourazackosseni@gmail.com.

RESUME

Objectif : Evaluer la toxicité du phytomédicament 'Antéprost' chez les animaux de laboratoire.

Méthode : Après une extraction hydro-alcoolique, un criblage phytochimique a été réalisé. Ensuite une dose unique de 5000 mg/kg de poids corporel a été administrée aux cobayes dans l'étude de toxicité aiguë avec une surveillance des animaux pendant 15 jours. Au cours de l'étude de toxicité subchronique, trois différentes doses (153,6 mg/kg/jr, 307,2 mg/jr et 614.4 mg/kg) ont été administrées quotidiennement pendant 90 jours à des rats Wistar des deux sexes. Ils ont été surveillés pour tout signe de toxicité et les données relatives aux poids corporels, consommations alimentaires, paramètres biologiques ainsi qu'à l'histologie des organes ont été relevées.

Résultats : Plusieurs composés phytochimiques ont été mis en évidence dans notre extrait. Nous n'avons enregistré ni de mortalité ni de signes de toxicité aussi bien dans le comportement des cobayes que dans leur consommation alimentaire au terme des quinze jours d'observation. L'étude de toxicité subchronique n'a révélé aucun signe de toxicité. Le poids corporel des animaux ainsi que la consommation alimentaire, les paramètres biochimiques, hématologiques et histologiques n'ont pas été significativement modifiés.

Conclusion : Cette étude a permis de montrer que la DL50 du médicament traditionnel amélioré "Antéprost" est supérieure à 5g/kg chez le cobaye. Aucune toxicité n'a été observée au cours de l'étude de la toxicité subchronique de 90 jours. Toutes ces données suggèrent que le produit est relativement non toxique aux doses étudiées.

Mots Clés : Antéprost, Toxicité, Hypertrophie Bénigne de la prostate, Médicament traditionnel amélioré.

ABSTRACT

Aim: To assess the toxicity of "anteprost" a phytomedicine in laboratory animals.

Method: After hydro-alcoholic extraction, a phytochemical screening was carried out. Then in the acute toxicity study, a single dose of 5000 mg/kg body weight was administered to guinea pigs and they were monitored for any toxic effect for 15 days. In the subchronic toxicity study, three doses level (153.6 mg / kg / day, 307.2 mg / day and 614.4 mg / kg) were daily administered by gavage for 90 days to rats of both sex. They were monitored for any symptom of toxicity. Body weight, food intake, biological parameters and organ histology were recorded.

Results: Many phytochemical components were detected. Neither mortality nor toxicity symptoms were recorded over the fifteen days. There was also no evidence of toxicity in their behavior or dietary intake. The subchronic toxicity study revealed no toxicity signs. Body weights, food intake were not altered. Biochemical, hematological and histological parameters were all within norms.

Conclusion: This study showed that the LD 50 of 'Anteprost' is greater than 5g / kg in the guinea pig. No apparent toxicity was recorded in the subchronic study. All these data suggest that the product is relatively non-toxic at the studied dose levels.

Keywords: Anteprost, Toxicity, Prostatic Benign Hyperplasia, Improved Traditional Medicine.

INTRODUCTION

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou adénome prostatique est la quatrième maladie chronique la plus courante chez les hommes âgés ; avec environ 40% d'hommes de plus de 60 ans atteintes des voies urinaires basses modérées à graves symptômes [1,2].

Cette affection peut entraîner des troubles mictionnels obstructifs (dysurie, faiblesse du

jet), ou irritatifs (pollakiurie, impériosité) plus ou moins importants, voire des complications sévères comme l'insuffisance rénale ou la rétention urinaire aiguë complète [3,4]. Dans la grande majorité des cas, cette augmentation du volume de la prostate sera tolérée et ne nécessitera pas d'intervention chirurgicale.

Des médicaments synthétiques et la phytothérapie sont parfois préconisés pour retarder le

développement de l'adénome prostatique ou diminuer les troubles urinaires qui lui sont liés. En Afrique, compte tenu des difficultés d'accès aux soins de santé de qualité allant de l'insuffisance des infrastructures sanitaires à la cherté des médicaments modernes en passant par le faible niveau de vie des populations, ces dernières ont beaucoup plus recours à des remèdes traditionnels. L'OMS estime que 80% des populations rurales des pays en voie de développement dépendent de la médecine traditionnelle (MTR) [5]. La phytothérapie est l'un des types les plus populaires de médecine complémentaire et alternative [6]. L'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques est en croissance partout dans le monde, mais une majorité des personnes ne connaît certainement pas les effets secondaires éventuels des plantes, ni comment et quand elles peuvent être utilisées en toute sécurité [7].

Le produit « Antéprost » est un phytomédicament (Médicament Traditionnellement Amélioré à base de plantes) commercialisé pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate mais n'ayant pas été soumis à des études précliniques. Il s'agit d'une recette à base de quatre plantes que sont : *Garcinia cola* (Clusiaceae), *Imperata cylindrica* (Poaceae), *Caesalpinia bonduc* (Caesalpinaceae) et *Fagara Zantoxylodes* (Rutaceae). Comme l'exige la réglementation sur les produits à base de plantes, les phytomédicaments sont soumis à des études précliniques de base dont les études de toxicité. L'objectif de notre travail est donc d'évaluer le produit « Antéprost » à travers une étude de toxicité aiguë et subchronique durant 90 jours.

MATERIEL ET METHODES

Matériel d'étude

Le mélange de la poudre des quatre plantes a été fourni par le promoteur du médicament. Cinq cent grammes (500 g) de la poudre ont été macérés dans des ballons de 1000 ml avec 500 mL d'une solution hydro-alcoolique (50/50 ; v/v) puis laisser pendant 24 h sous agitation conformément aux recommandations du promoteur. Les macérés obtenus ont été concentrés sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif de marque VWR® IKA- RV8. Les extraits obtenus ont été placés à l'étuve à 40° C pendant 24h afin d'éliminer toute trace de solvant.

Méthode d'étude

Caractérisation phytochimique

Le criblage phytochimique a été réalisé selon la méthode de Houghton et Raman [8] sur le

mélange de poudre tel que fourni par le promoteur.

Protocole expérimental

Les animaux

Les études de la toxicité aiguë et subchronique de 90 jours ont été réalisées respectivement chez les cobayes et rats Wistar. Les animaux sont acclimatés au laboratoire de biologie humaine de la Faculté des sciences de la santé dans des conditions environnementales standards (22 à 25°C de température, cycle de 12 h obscurité/lumière). Ils ont accès libre à l'eau de robinet et à la nourriture.

Étude de toxicité

Au cours de la toxicité orale aiguë, neuf (9) cobayes de poids corporels de 450g ± 20 g dont six (6) mâles et trois (3) femelles ont été répartis suivant le sexe dans des cages différentes. L'étude a été conduite selon la directive de l'OCDE 423 adoptée en 2001 [9]. Une seule dose unique de 5000 mg/kg de poids corporel de l'extrait a été administrée à 3 cobayes mâles et 3 femelles. Les trois autres cobayes mâles ont servi de témoins et ont reçu de l'eau distillée. Tous les animaux ont été suivis minutieusement pendant les 6 premières heures pour quelque effet nocif que ce soit puis un monitoring journalier de tous les cobayes pendant quinze (15) jours. La surveillance a porté sur la mortalité et d'éventuels signes de toxicité (changement de comportement, agitation, modification de la couleur de la peau, des yeux, des téguments, ou de tout autre signe de toxicité constaté). Les cobayes ont été pesés au début et à la fin de chaque semaine.

Quant à l'étude de la toxicité orale subchronique de 90 jours, elle a porté sur 40 rats albinos (20 mâles et 20 femelles) de souches Wistar, de poids corporels de 180 g ± 20 g. Elle a été conduite selon la directive de l'OCDE 408 [10]. Les rats ont été séparés en 4 lots de 5 rats par sexe et par cage. Différentes doses de l'extrait du phytomédicament à savoir 153,6 mg/kg/jr, 307,2 mg/jr et 614.4 mg/kg ont été administrées aux rats des différents lots. Le quatrième lot a reçu de l'eau distillée. Les animaux sont observés pour tout signe de toxicité (mortalité, changement de comportement habituel, des yeux, muqueuses, de la respiration, de l'activité somatomotrice) durant la période de gavage. A partir du 60^{ème} jour la vigilance sur les signes de toxicité a été renforcée surtout sur leurs réactions aux stimuli sensoriels et auditifs [11].

Les poids corporels ainsi que les consommations alimentaires sont enregistrés à la fin de

chaque semaine. A la fin de l'essai, les rats sont mis à jeun (12 heures) la veille de leur sacrifice mais ont accès libre à l'eau de robinet. Ils ont été anesthésiés par injection intrapéritonéale à l'aide du thiopental et les échantillons sanguins ont été prélevés dans des tubes avec ou sans EDTA pour des examens biologiques. Ensuite, ils ont été euthanasiés par une dose létale de thiopental. Le foie et les reins ont été prélevés pour des examens histologiques. Les paramètres biochimiques analysés sont : glucose, cholestérol total, urée, créatinine, protéines totales, potassium, chlorure, sodium, alanine aminotransférase, et aspartate aminotransférase en utilisant un analyseur automate a (MTN-658F) avec des kits spécifiques.

Pour les paramètres hématologiques, la numération formule sanguine complète a été faite en utilisant un automate d'hématologie de marque Sysmex K x 21. Les organes prélevés sont immédiatement lavés et pesés avant d'être conservés dans du formol 10%. Les coupes histologiques du foie et des reins ont été réalisées pour la microscopie. Tous les animaux ont été traités suivant les lignes directrices d'éthiques américaines [12] en matière du traitement des animaux car le Bénin ne dispose pas d'un comité d'éthique régissant l'utilisation des animaux.

Analyse Statistique

Le poids relatif des organes (p) se détermine à partir de la formule ci-dessous :

$$p = \frac{\text{poids de l'organe}}{\text{poids corporel le jour du sacrifice}} \times 100$$

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm erreur standard. Les poids corporels, le poids relatif des organes, la consommation alimentaire sont comparés en utilisant un tests t de students tandis que les données des paramètres biologiques ont été analysées par un test ANOVA un facteur suivi d'un post hoc Dunett en utilisant le logiciel Graph Pad Prism Version 6. Les résultats sont considérés significatifs pour un p-value inférieur à 5% ($p < 0.05$).

RESULTATS

Screening phytochimique

Les résultats de l'analyse phytochimique de l'extrait aqueux sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I : Screening phytochimique de l'extrait hydro-alcoolique d'Anteprost

Groupes phytochimiques	Résultats
Flavonoïdes	+
Tanins galliques	-
Tannins catéchiques	+
Alcaloïdes	+
Anthocyanes	-
Leucoanthocyanes	+
Dérivés Anthracéniques	-
Saponosides	-
Dérivés quinoniques	+
Terpènes	-
Mucilages	+
Stéroïdes	-
Composés réducteurs	+

Légende : (-) test négatif; (+) test positif;

Observation des comportements des animaux.

Aucune mortalité n'a été observée au cours de l'étude de toxicité aiguë. Il n'y avait pas de différences significatives entre les poids corporels des cobayes traités par rapport aux témoins. Aucun autre signe de toxicité n'a été observé au terme des deux semaines d'observation. Concernant le test de toxicité subchronique, un seul rat femelle est décédé au neuvième jour. Ce décès est probablement dû à une fausse route lors du gavage. Aucune modification de comportement n'a été décelée au bout des 90 jours de gavage.

Consommation alimentaire des rats

L'analyse des graphes (figures 1 et 2) ci-dessous montre que l'extrait hydro-alcoolique de « Antéprost » n'a aucun impact négatif sur la consommation alimentaire des rats. Il n'y a pas de différence significative entre les lots traités et le témoin. Mieux les consommations alimentaires des rats ont considérablement augmenté à la fin de l'étude.

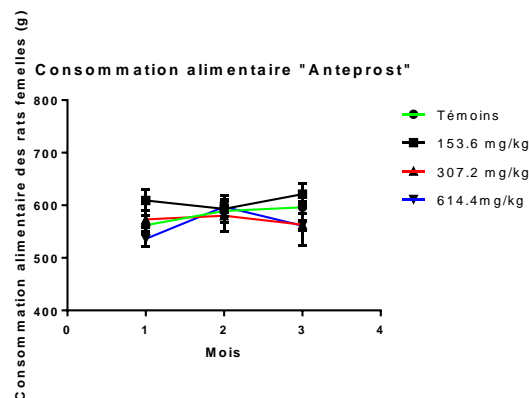


Figure 1: Évolution de la consommation alimentaire des rats femelles

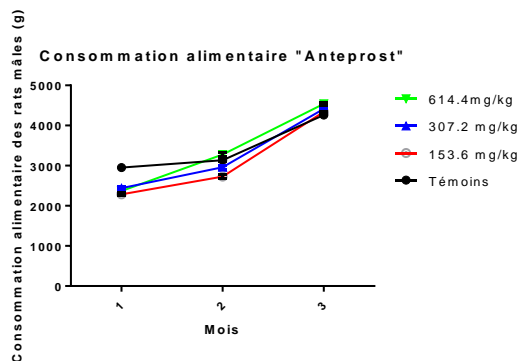


Figure 2 : Évolution de la consommation alimentaire des rats mâles

Poids corporel des rats femelles.

Les courbes des figures 3 et 4 montrent l'évolution du poids corporel des rats en fonction du temps. On déduit en général que l'extrait hydro-alcoolique de « Anteprostat » n'a causé aucun effet négatif sur le poids corporel des rats. Une légère diminution mais non significative du poids corporel de rats femelles a été observée entre le premier et le deuxième mois de traitement.

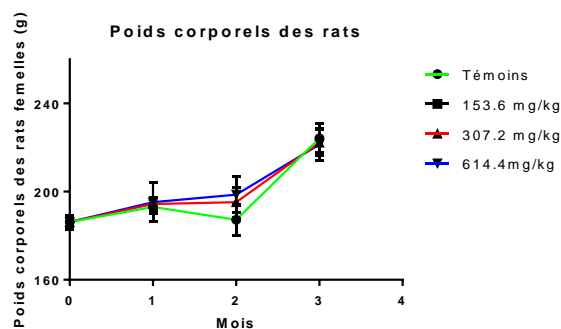


Figure 3 : Evolution du poids corporel des rats femelles

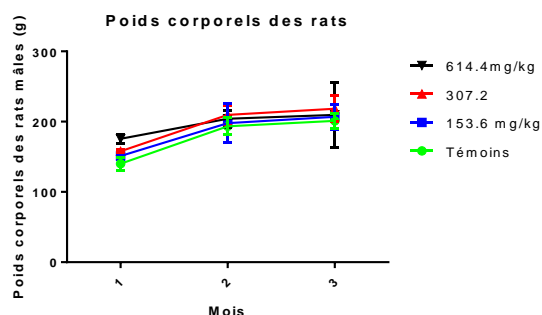


Figure 4 : Evolution du poids corporel des rats mâles

Poids relatifs des organes des rats.

Tableau II : Poids relatifs des organes des rats femelles

Lot	Foie (g)	Reins (g)
Témoins	3.57 ± 1.06	0.35 ± 0.05
153.6 mg/kg	3.71 ± 0.21*	0.34 ± 0.08
307.2 mg/kg	4.08 ± 0.35*	0.39 ± 0.09
614.4 mg/kg	3.85 ± 0.79	0.37 ± 0.09

• P<0,005 Témoin Vs Traités

Poids relatifs des organes des rats mâles prélevés.

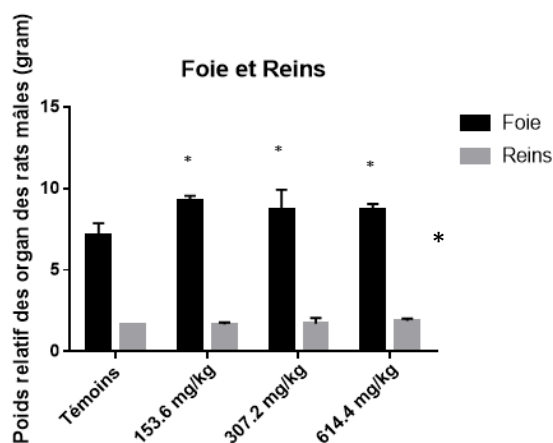


Figure 5 : Poids relatifs des organes des rats mâles

Ces résultats montrent que le poids relatif du foie des rats femelles (Tableau II) et mâles (Figure 5) ont connu une augmentation statistiquement significative par rapport aux rats témoins. Toutefois ces résultats sont compris dans la marge des valeurs normales. Le poids relatif des reins n'a pas varié.

• P<0,005 Témoin Vs Traités

Paramètres biologiques

Les tableaux (IV et V) et (VI et VII) montrent respectivement les paramètres biochimiques et hématologiques des rats mâles et femelles soumis à l'extrait éthanolique de 'ANTEPROSTAT'. En général, on note une bonne tolérance de l'extrait.

Tableau IV : Paramètres biochimiques des rats mâles

Paramètres	Témoins (n=5)	614.4mg/kg (n=5)	307.2mg/kg (n=5)	153.6mg/kg (n=5)
Glycémie (g/L)	1,072±0,09	1,14±0,14	0,99±0,19	1,15±0,09
Urée (g/L)	0,674±0,19	0,61±0,05	0,57±0,06	0,56±0,05
Créatininémie (mg/L)	3,088±0,45	3,78±1,54	3,41±1,30	4,10±1,76
ASAT (UI/L)	123,6±24,02	191±114,05*	139,5±74,37	212,75±72,64**
ALAT (UI/L)	77,8±7,62	122±56,87	110,75±39,92	109,25±26,62
Cholestérol total (g/L)	0,68±0,02	0,72±0,02	0,73±0,15	0,65±0,06
Sodium (mEq/L)	144±3,80	143,5±1,29	145±4,08	140,75±4,71
Potassium (mEq/L)	4,762±0,40	5±0,52	5,07±0,33	4,52±0,24
Chlorure (mEq/L)	103,8±2,38	103±2,58	104,25±2,21	95,25±8,92

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ESM. ASAT: Aspartate Amino-Transferase, ALAT: Alanine Amino Transferase.

* p<0.05: Significativement différent du groupe contrôle.

Tableau V : Paramètres biochimiques des rats femelles

Paramètres	Témoins (n=5)	614.4mg/kg (n=5)	307.2mg/kg (n=4)	153.6mg/kg (n=5)
Glycémie (g/L)	1,22± 0.04	1,280±0.06	1,145±0.12	1,24±0.09
Urée (g/L)	0,45± 0.02	0,52±0.01	0,365± 0.05	0,44±0.01
Créatininémie (mg/L)	6,39±0.37	7,00±0.29	8,6625±1.05	6,684±0.41
ASAT (UI/L)	192±11.67	202.8±10.07	91,43±14.92***	146,8±6.78**
ALAT (UI/L)	89.00±7.67	66,4±2.92**	80,75±11.35	92,2±9.67
Cholestérol total (g/L)	0,63±0.02	0,67± 0.02	0,64±0.05	0,66±0.09
Sodium (mEq/L)	135±2.02	138,8±2.03	137,5±1.73	139,2±0.83
Potassium (mEq/L)	4,32±0.16	4,464±0.25	4,315±0.14	4,60±0.33
Chlorure (mEq/L)	93,4±3.28	91±3.53	106,5±0.92*	90±8.45
Protéines totales (g/L)	81,6±0.51	75.6±2.37	82±2.29	77,6±4.97

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ESM. ASAT: Aspartate Amino-Transferase, ALAT: Alanine Amino Transferase. * p<0.05: Significativement différent du groupe contrôle.

Tableau VI: Paramètres hématologiques des rats mâles

Paramètres	Control (n=5)	614.4mg/kg (n=5)	307.2mg/kg (n=5)	153.6mg/kg (n=5)
erythrocytes (T/L)	7,48±0.13	7,72±0.32	8,4475±0,42	8,032±0.28
Hémoglobine (g/dL)	14,08±0.48	14,08±0.68	16,15±0.65	14,68±0.22
Hématocrite(%)	49±1.22	48,6±2.01	55,25±3.06	49,6±1.37
VGM (fL)	65,6±0.67	63,4±1.77	65,25±1.37	62±1.78
TCMH (pg)	18,8±0.20	18,2±0.37	19,25±0.25	18,6±0.40
CCMH (%)	28,6±0.51	28,8±0.49	29,25±0.94	29,6±0.74
Leucocytes (G/L)	8,57±0.71	5,38±0.93	8,8±1.89	4,06±1.48
Neutrophiles (%)	10,25±2.56	29±9.91	17,75±4.55	12,8±4.15
Eosinophiles (%L)	0,50±0.50	1±0.63	0±0	0,4±0.40
Lymphocytes (%)	85,25±2.28	67±9.45	81±4.56	84,2±4.42
Monocytes (%)	0±0	0±0	0±0	0±0
Basophiles (%)	3,75±2.59	3±1.84	2±1.22	2,6±0.67
Plaquettes (10 ³ /µL)	560±34.04	564.25 ±38.78	652,25 ± 19,69***	605±15.57***

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ESM. NR : Nombre de rouge, Hb : Hémoglobine, Hte : Hématocrite, VGM : Volume globulaire moyen, TCMH, Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine, CCMH : Concentration corpusculaire moyen en hémoglobine, NB: Nombre de blancs, * p<0.05: Significativement différent du groupe contrôle

Tableau VII : Paramètres hématologiques des rats femelles

Paramètres	Témoins (n=5)	614.4mg/kg (n=5)	307.2mg/kg (n=4)	153.6mg/kg (n=5)
NR (T/L)	8,51±0,58	7,35±0,43	7,72±0,34	7,51±0,40
Hb (g/dL)	16,38±1,10	15,1±1,23	14,8±0,61	14,7±0,66
Hte (%)	56±5,04	52±	53±3,77	51,25±2,94
VGM (fL)	65,8±5,16	70,5±2,70	68,5±2,64	68±1,91
TCMH (pg)	21,8±5,16	20,5±1	19,5±0,57	19,5±0,57
CCMH (%)	26,6±4,82	29,25±4,19	28,25±0,5	26,25±0,5
NB (G/L)	6,64±4,09	2,78±1,3	5,3225±1,4	4,25±0,47
Neutrophiles (%)	28,4±17,82	8±24,4	13,5±2,38	29±1,63
Eosinophiles (%L)	0±0	0±0	0±0	0±0
Monocytes (%)	0±0	0±0	0±0	0±0
Lymphocytes (%)	64,2±17,81	84,5±21,01	79,75±2,8	65,2±4,1
Basophiles (%)	7,8±3,34	5,75±5,05	6,75±3,9	5,75±3,30
Plaquettes (10 ³ /μL)	517±117,3	439,5±58,4*	522,25±84,6	470,25±75,69*

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ESM. NR : Nombre de rouge, Hb : Hémoglobine, Hte : Hématocrite, VGM : Volume globulaire moyen, TCMH, Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine, CCMH : Concentration corpusculaire moyen en hémoglobine, NB: Nombre de blancs, * p<0.05: Significativement différent du groupe contrôle

Histologie du foie

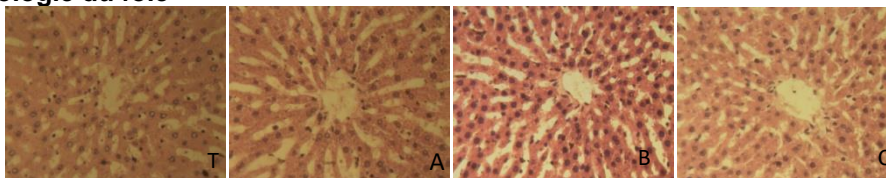


Figure 6: Histologie du foie des rats traités à l'extrait de 'Anteprost'

T : Témoin : Foie d'un rat témoin montrant un lobule hépatique avec des hépatocytes disposées en travées de façon radiaire autour de la veine centro-lobulaire.

A, B et C sont respectivement les coupes histologiques des lobules hépatiques des rats traités avec l'extrait « Anteprost » aux doses de 167.6 mg/kg, 307.2 mg/kg et 614.4 mg/kg. Aucune modification architecturale n'a été observée. Une pycnose nucléaire a été observée dans tous les lots.

Histologie du rein

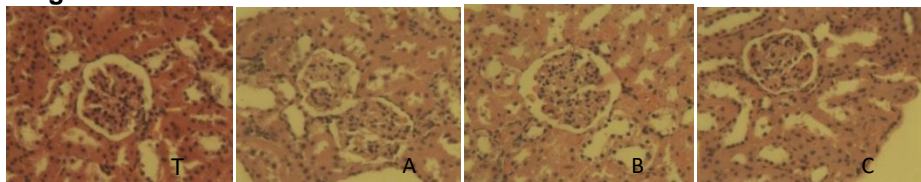


Figure 7 : Histologie des reins des rats traités à l'extrait de 'Anteprost'

T : Rein d'un rat témoin montrant un cortex rénal avec un glomérule et des tubules rénaux (Proximaux et distaux).

A, B et C sont respectivement les coupes histologiques des cortex rénaux des rats traités avec l'extrait « Anteprost » aux doses de 167.6 mg/kg, 307.2 mg/kg et 614.4 mg/kg. Aucune modification architecturale n'a été observée.

DISCUSSION

Les plantes sont utilisées dans plusieurs pays du monde comme étant des alternatives à la médecine moderne dans le traitement des pathologies. Malgré les utilisations parfois abusives dont elles font objet, peu d'études scientifiques pharmacologiques et toxicologiques viennent sécuriser leur emploi.

À côté des métabolites primaires classiques (glucides, protides et lipides), les végétaux accumulent fréquemment des métabolites dits « secondaires » qui représentent une source importante de molécules utilisables par l'homme dans des domaines aussi différents que la pharmacologie ou l'agroalimentaire [13]. Le criblage phytochimique du mélange de poudre entière a révélé la présence de plusieurs groupes chimiques tels que les tannins catéchiques, les alcaloïdes, les mucilages, les composés réducteurs, les leuco-anthocyanes et les dérivés quinoniques. Ces résultats sont conformes pour les tannins catéchiques, les alcaloïdes, les leucoanthocyanes, les dérivés quinoniques avec ceux de plusieurs auteurs [14, 15, 16,17] réalisés séparément sur *Garcinia cola*, *Imperata cylindrica*, *Ceasalpinina bonduc* et *Zanthoxylum zanthoxyloides*. Par contre les différences de résultats observées sur certains groupes phytochimiques entre Antéprost et ces plantes prises séparément peuvent s'expliquer par la différence de parties de plante utilisées et leur importance dans le mélange final de poudre.

Par ailleurs le criblage phytochimique effectué ici étant basé sur des réactions de colorations ou de précipitations, cela peut expliquer ces différences de résultats car la sensibilité et la limite de détection des essais effectués ne sont pas bien connues. Différentes études ont montré que les tanins catéchiques, les flavonoïdes (la quercétine et la bergénine), l'acide protocatéchique ou encore l'acide succinique étaient impliquées dans l'inhibition de la progression de l'hypertrophie bénigne de la prostate [18,19,20,21]. Leurs présences révélées dans Antéprost (tanins catéchiques et flavonoïdes) militent en faveur de l'utilisation de ce remède dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Concernant l'étude de toxicité aiguë, au vue des observations faites, on pourrait déduire que la DL50 d'Antéprost' serait donc supérieur à 5000 mg/Kg chez le cobaye. Selon le système de classification globalement harmonisé de l'OCDE [9], le MTA "Antéprost" peut être classé dans la catégorie 5 et considéré comme

une substance relativement non toxique par voie orale.

Les études de toxicité à long terme fournissent des informations de toxicité sur les organes cibles, et permettent de déterminer la dose maximale sans effet nocif (NOAEL) ou la dose minimale ayant produit un effet nocif. Elles permettent aussi de choisir les niveaux de dose appropriés pour des études à long terme (au moins un an) [22]. À l'issue de l'essai de toxicité subchronique, un seul décès a été observé au 9^{ème} jour de traitement parmi des rats femelles du lot ayant reçu 307,2 mg/jour. Ce décès est probablement dû à une mauvaise manipulation du rat lors du gavage. L'extrait de « Antéprost » administré aux rats femelles aux trois niveaux de dose n'a induit aucune modification de l'aspect général des rats (peau, poils, yeux, muqueuses, larmoiments, excréctions). Le seul effet noté aussi bien chez les rats témoins que traités était l'auto-nettoyage excessif tout juste après le gavage. Cet effet d'auto-nettoyage est généralement considéré comme normal d'autant plus que les animaux ont été perturbés dans leur mode de nutrition et de plus même les animaux témoins ont manifesté cette réaction [23].

La perte d'appétit est souvent synonyme de perte de poids due aux altérations du métabolisme des glucides, des lipides et des protides [24]. En effet, une diminution significative de la consommation d'eau et de nourriture est considérée comme un facteur responsable du gain de poids. Le poids relatif des organes est considéré dans les études de toxicité comme un indicateur relativement sensible de toxicité pour des organes particuliers. Dans ce cas, l'effet toxique se manifeste par des changements importants dans le poids relatif des organes. Généralement, le changement du poids des organes internes est un indice de toxicité après l'exposition à une substance toxique [25]. L'augmentation du poids du foie peut être liée à une congestion par résorption du sang dans le foie [26].

L'analyse des fonctions hépatiques (ASAT, ALAT) et rénales (créatinine ionogramme et urée) est très importante pour l'évaluation de la toxicité des médicaments dans la mesure où le foie et les reins jouent un rôle important dans le métabolisme des xénobiotiques [27]. En effet, les transaminases sont des enzymes connus comme étant indicateurs de la fonction hépatique [28]. Ainsi, les paramètres biochimiques en l'occurrence, la glycémie, la créatinine, l'urée ou l'ionogramme n'ont pas connu

de différences significatives dans l'ensemble. Néanmoins des différences significatives des transaminases ont été observées dans les deux sexes de rats. On pourrait alors conclure que le produit "Anteprost" n'altère le système ni fonctionnel ni métabolique du foie et des reins

. Les résultats de l'effet de l'administration de l'extrait de 'Anteprost' aux rats sur les paramètres hématologiques ont montré que la numération formule sanguine complète est restée dans les normes physiologiques tout au long de la période de l'étude. Bien que les valeurs des plaquettes soient élevées comparativement aux rats témoins, ces valeurs sont restées dans la limite de la normale chez le rat. En effet, le système hématopoïétique est très sensible aux substances toxiques et les modifications de ses paramètres constituent des indices importants sur l'état physiologique ou pathologique aussi bien chez les animaux que chez les humains [29].

L'étude histologique des organes est nécessaire pour mettre en évidence les variations observées dans les poids relatifs de ces organes et ou dans les paramètres biologiques. Elle constitue donc un critère important de toxicité. L'histologie du foie et des reins des rats traités n'a donc pas révélé une modification ni de la structure des cellules ni dans l'architecture générale des coupes histologiques.

CONCLUSION

L'étude du produit "Anteprost" s'avère très intéressante à travers les résultats obtenus sur les deux sexes de rats. En effet, l'évaluation des paramètres hématologiques, biochimiques, du poids corporel des rats et du poids relatif des animaux ; de même que l'analyse des coupes histologiques des organes montrent que "Anteprost" n'est pas toxique, au cours d'une utilisation chronique aux doses de 167.6 mg/kg, 307.2 mg/kg et 614.4 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Boyle P, Mazzetta C, Keech M, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int.* 2003; 92:409-414.
2. Taylor BC, Fink HA, Lambert LC, et al. Prevalence, severity, and health correlates of lower urinary tract symptoms among older men: the MrOS study. *Urology.* 2006; 68:804-809.
3. Flam T., Debre B. (1991). Hypertrophie prostatique bénigne: symptômes qui motivent la consultation. In: L'hypertrophie bé-

nigne de la prostate en questions. Mise au point. Edited by S. Khoury, C. Chatelain, L. Denis, F. Debruyne, et G. Murphy. France : SCI, ; 5 : 125-127.

4. Flam T., Montauban V. et le groupe Epimix. (2003) Dépistage de l'hypertrophie bénigne de la prostate clinique en médecine générale : enquête sur 18.540 hommes. *Prog. Urol.*,13, 416-424
5. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2000). Résolution AFR/RC50/R3 sur la promotion du rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé : Stratégie de la région africaine. Ouagadougou : Bureau régional de l'Afrique ; 2 p
6. Lin Y.H., Chen K.K., Chiu J.H. (2012). Coprescription of Chinese Herbal Medicine and Western Medications among Prostate Cancer Patients: A Population-Based Study in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med* Published online 2011 Jul 18. doi: 10.1155/2012/147015
7. Zakaria I., Ahmat N., Jaafar FM., Widya-waruyanti A., (2012). Flavonoids with antiplasmodial and cytotoxic activities of *Macaranga triloba*. *Fitoterapia* 83:968-972
8. Houghton PJ, Raman A. (1998). Laboratory handbook for the fractionation of natural extracts. New-York : Springer US; 208 p.
9. OECD (The Organization of Economic Cooperation and Development). (2001) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4:423: Acute Oral Toxicity – Limit Test;.
10. OECD (Organization of Economic Cooperation and Development). (1998). The OECD guidelines for the testing of chemicals. *Test No 408: Repeated Dose 90-Day oral toxicity study in rodents.*
11. Atsamo AD., Nguenefack TB., Datté JY., Kamanyi A. (2011). Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* (Fabaceae) in rodents. *J Ethnopharmacol*; 12; 134 (3):697-702. doi: 10.1016/j.jep.2011.01.023. Epub 2011 Jan 21
12. National Institute of Health. Guide for the care and use of laboratory animals. NIH publication no. 85-23, Bethesda, USA, 1985
13. Jean-Jacques M., Annie F., Christian JA. (2005). Les composés phénoliques des végétaux. Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. 1 Volumes Edition. Lausanne, Presses Polytechniques et universitaires romandes
14. Kagbo H.D., Ejebe D.E. (2010). Phytochemistry and preliminary toxicity studies of the methanol extract of the stem bark of

- Garcinia kola (Heckel). The Internet Journal of Toxicology. Volume 7 Number 2
15. Sivasankari K., Janaky S., Sekar T. (2010) Evaluation of phytochemicals in select medicinal plants of the Caesalpinia species. Indian Journal of Science and Technology. 3 (12), 118-1121.
 16. Krishnaiah D., Devi T., Bono A. Sarbatly R. (2009). Studies on phytochemical constituents of six Malaysian medicinal plants. Journal of Medicinal Plants Research Vol. 3(2), pp. 067-072.
 17. Bansa A, Ngbede JE. (2006). Phytochemical screening and in vitro antifungal properties of Fagara zanthoxyloides. Journal of Food, Agriculture & Environment Vol.4 (3&4) : 8-9
 18. Kumar, N.B., Pow-Sang, J., Egan, K.M., Spiess, P.E., Dickinson, S., Salup, R., Helal, M., McLarty, J., Williams, C.R., Schreiber, F., Parnes, H.L., Sebti, S., Kazi, A., Kang, L., Quinn, G., Smith, T., Yue, B., Diaz, K., Chornokur, G., Crocker, T., Schell, M.J., (2015). Randomized, placebo-controlled trial of green tea catechins for prostate cancer prevention. Cancer. Prev. Res. 8, 879-887.
 19. Shrivastava, A., Gupta, V. (2012). Various treatment options for benign prostatic hyperplasia: A current update. J. Midlife. Health. 3, 10-19.
 20. Li, S, Lu A, Wang, Y., (2010). Symptomatic comparison in efficacy on patients with benign prostatic hyperplasia treated with two therapeutic approaches. Complement. Ther. Med. 18, 21-27.
 21. Nickel, JC., Shoskes, D., Roehrborn, C., Moyad, M., (2008). Nutraceutical in prostate disease: the urologist's role. Rev. Urol. 10, 192-206.
 22. Curtis D. Klassen. Casarett et Doull's Toxicology (2008). The basic science of poison. The McGraw-Hill Companies, Inc Seventh edition. Copyright ©
 23. Osseni R, Awede B, Adjagba, Kpadonou C, Fall M, Laleye A, Darboux R. Acute and Subchronic Toxicity of *Gmelina arborea* Roxb, (Verbenaceae) in Wistar Rat. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research* 2015; 7(2); 116-122
 24. Ezeonwumelu OC, Julius AK, Muhoho CN. (2011). Biochemical and histological studies of aqueous extract of *Bidens pilosa* leaves from Ugandan Rift valley in rats. *Br J Pharmacol Toxicol.* ; 2 : 302-209.
 25. Raza M, Al-Shabanah OA, El-Hadiyah TM, Al-Majed AA. (2002). Effect of prolonged vigabatrin treatment on haematological and biochemical parameters in plasma, liver and kidney of Swiss albino mice. *Scientia-Pharmaceutica* 70: 135–145.
 26. Rasekh HR., Nazari, P., Kamli-Nejad, M., Hosseinzadeh, L., (2008). Acute and subchronic oral toxicity of *Galega officinalis* in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 116, 21–26.
 27. Olorunnisola OS, Bradley G, Afolayan AJ. (2012) Acute and subchronic toxicity studies of methanolic extract of *Tulbaghiaviola-cea* rhizomes in Wistar rats. *Afr J Biotechnol.*; 11: 14934-14940.
 28. Hilaly J.E., Israili, Z.H., Lyouss, B. (2004). Acute and chronic toxicological studies of *Ajuva Iva* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology* 91, 43–50.
 29. Adeneye AA., Ajagbonna OP., Adeleke TI., Bello SO. (2006). Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous extract of *Musanga cecropioides* in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 105, 374–379