

INFORMATIONS RELATIVES A L'INNOCUITE D'APIVIRINE

Ouagadougou, 23 décembre 2020

APIVIRINE est un phytomédicament doué de potentiel thérapeutique pour la prise en charge des maladies virales dont la COVID 19. Un phytomédicament ou médicament à base de plante est un “Matériel végétal ou préparation à base de plantes ayant des vertus thérapeutiques ou d'autres effets positifs pour la santé humaine et qui contient des principes actifs à l'état brut ou transformés provenant d'une ou de plusieurs plantes”. Le profil d'innocuité du phytomédicament “APIVIRINE” a été analysée en se référant aux « Principes directeurs pour l'évaluation des médicaments à base de plante » qui recommandent la prise en compte des trois niveaux de preuve suivants : les preuves basées sur l'analyse documentaire, les preuves établies sur la base de tests toxicologiques et l'attestation de l'innocuité sur la base de l'expérience.

Analyse documentaire

Le phytomédicament “APIVIRINE” dont le principe actif est constitué d'extrait de *Dichrostachys glomerata* a fait l'objet d'investigations toxicologiques sur son potentiel toxique à court, moyen et long termes. Plusieurs études de toxicité aiguë ont concerné les différentes parties de la plante, notamment les feuilles, les écorces de tiges et de racines ainsi que les graines. Ces différentes études ont démontré la faible toxicité aiguë de la plante, comme en témoignent les valeurs de la DL₅₀ qui n'ont jamais été inférieures à 2500 mg/kg p.c. L'étude ayant rapporté la toxicité la plus élevée donne une DL₅₀ supérieure à 2500 mg/kg p.c. par voie orale chez le rat. ***L'extrait utilisé pour la formulation d'APIVIRINE a une DL₅₀ supérieure à 5 000 mg/kg p.c. par voie orale chez le rat.*** Une telle DL₅₀ permet de classer l'extrait concerné parmi les produits pratiquement non toxiques, c'est-à-dire ceux présentant un risque improbable d'induire des effets aigus dans les conditions normales d'utilisation.

En plus des études de toxicité aiguë, plusieurs travaux ont investigué la toxicité subaiguë (28 jours d'administration répétée de l'extrait) et sub-chronique (90 jours d'administration répétée de l'extrait) aussi bien des extraits entrant dans la composition d'APIVIRINE que d'autres types d'extrait de la plante. Aucune de ces études n'a montré une toxicité des extraits entrant dans la composition d'APIVIRINE. En effet, les animaux ayant reçu les différentes doses des extraits

ont présenté un comportement normal par rapport aux témoins. De même, les paramètres physiologiques, hématologiques, biochimiques et histologiques des animaux tests n'ont pas subi de variation statistiquement significative par rapport à ceux des animaux témoins.

Etudes toxicologiques sur le produit formulé

Une étude de la toxicité aiguë a été réalisée par le Laboratoire de Toxicologie de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS) avec "APIVIRINE" sur des rats, suivant les lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) et celles de la "Recherche pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes". Les résultats indiquent que jusqu'à la dose unique de 5 000 mg/kg p.c., "APIVIRINE" n'a pas entraîné, ni de mort, ni de manifestation de toxicité chez les rats soumis au test. La dose létale 50% de "APIVIRINE" est alors estimée à 5 000 mg/kg p.c par voie orale chez le rat. Aucun comportement anormal n'a été observé chez les rats tests, comparativement aux témoins. Sur cette base, ce phytomédicament est classé dans la catégorie 5 du système de classification globalement harmonisé des Nations Unies, c'est-à-dire une substance pour laquelle la survenue d'intoxication aiguë est improbable dans les conditions normales de son utilisation. Il est donc improbable qu'une utilisation normale d'APIVIRINE suivant les prescriptions médicales induise une toxicité chez les patients traités.

Attestation de l'innocuité sur la base de l'expérience

APIVIRINE est utilisé depuis une vingtaine d'années dans le cadre de la prise en charge du VIH/SIDA (PCT/PCT Application No.: IB 2002/005285 ; Demande de Brevet européen n° 02 781 622.2-2107, Office européen Brevet, Brevet européen N° 1572220). Cette utilisation fait suite à une étude clinique de phase 2 réalisée pour vérifier l'efficacité et l'innocuité du phytomédicament chez des patients atteints du VIH/SIDA. Au cours de cette étude d'évidence ethnométrique, le phytomédicament APIVIRINE a été administré à des patients dont la séropositivité est confirmée, avec chacun une charge virale d'au moins 600 000 copies d'ARN viral par millimètre de sang. Les résultats de cette étude ont clairement établi l'efficacité de APIVIRENE. Ils ont aussi et surtout permis de mettre en évidence l'innocuité du phytomédicament après une prise quotidienne du phytomédicament pendant une période allant jusqu'à 7 mois. En effet, aucun effet indésirable n'a été rapporté en lien avec l'administration

du produit. Les paramètres hématologiques et biochimiques analysés parallèlement avec les observations cliniques n'ont révélé aucun effet négatif attribuable à la prise du médicament.

Au cours la longue expérience d'utilisation du phytomédicament APIVIRINE dans le cadre de la prise en charge du VIH/SIDA, aucun incident sur la santé des patients n'a été rapporté.

Dichrostachys glomerata est une des plantes médicinales les plus utilisées des régions tropicales. Il est notamment important en Afrique tropicale et en Inde, et toutes les parties de la plante sont utilisées, sauf les inflorescences. Les feuilles servent de cataplasme pour le traitement des abcès, des furoncles, des brûlures, du mal de dent, du mal de tête et des œdèmes. La poudre de feuilles soigne les blessures et sert d'antalgique. On applique le jus de feuilles en externe sur les blessures, les plaies, les affections de la peau, les problèmes oculaires et les piqûres de scorpion, et contre les douleurs abdominales. On l'absorbe contre la blennorragie et en diurétique. La décoction ou l'infusion de feuilles se prend contre le paludisme, les problèmes stomachiques, l'indigestion, la diarrhée, le catarrhe, la pneumonie, l'asthme, les rhumatismes, l'arthrite, les maladies vénériennes, les morsures de serpent et la stérilité.

Au regard des résultats des études toxicologiques sur les extraits et sur APIVIRINE, le phytomédicament peut être considéré comme un produit à risque toxique très faible. Cependant, la toxicité d'un produit végétal peut provenir de contaminant environnementaux, ou d'une mauvaise identification des espèces. Pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments à base de plantes, il est donc nécessaire de commencer par identifier les espèces végétales et de procéder à un contrôle qualité de la matière première et du produit fini du phytomédicament.

Vérification botanique et examen de la qualité

Dans le cadre de la production d'APIVIRINE, la matière végétale récoltée fait l'objet d'une vérification botanique pour une certification des parties de plantes concernées. La matière première végétale fait l'objet d'un Contrôle qualité et une standardisation avec l'examen des paramètres microbiologiques et physicochimiques. Les résultats de ces contrôles qualité pour chaque série de production sont conformes, avec l'absence de germes indicateurs de contamination microbiologique et l'absence de métaux lourds et de pesticides.

Aussi, les paramètres galéniques tels que l'uniformité de masse, le temps de désagrégation sont conformes aux recommandations de la pharmacopée européenne.

Conclusion

Sur la base des résultats à notre disposition, le phytomédicament présente une bonne qualité pharmaceutique et un bon profil d'innocuité. Ces résultats suggèrent que dans les conditions normales d'utilisation, APIVIRINE ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine.



Dr Sylvin OUEDRAOGO (Pharmacologue)

Directeur de l'IRSS

Directeur de Recherche