

Toxicité aigüe de *Pteleopsis suberosa* Engl. & Diels : effet sur les paramètres sanguins chez le rat *albinos* de la souche *Wistars*

Passimna PISSANG^{1,2*}, Komi KOMI KOUKOURA^{1,2}, Efui Holaly GBEKLEY^{3,4}, Yao HOEKOU^{1,2}, Stéphane EFFOE^{1,2} et Tchadjobo TCHACONDO^{1,2}

¹ Ecole Supérieure des Techniques Biologiques et Alimentaires (ESTBA), Université de Lomé, Togo

² Université de Lomé, Laboratoire des Sciences Biomédicales, Alimentaires et de Santé Environnementale (LaSBASE), Unité de Recherche en Sciences Biomédicales et Substances Bioactives (UR-2SB), Togo

³ Université de Lomé, Département de Biochimie/Nutrition, Laboratoire de Biochimie appliquée à la Nutrition, Faculté des Sciences, Togo

⁴ Institut Africain des Sciences Biomédicales, Agroalimentaires, Sociétales et Environnementales (IASBASE), Laboratoire de Biologie, de Phytochimie, de Toxicologie, de Pharmacologie et Agroalimentaires (BioPhytToPharma), Lomé, Togo

(Reçu le 16 Août 2022 ; Accepté le 10 Octobre 2022)

* Correspondance, courriel : anicet08gloria12@gmail.com

Résumé

L'une des plus grosses difficultés du médecin traditionnel africain, est la maîtrise des effets indésirables ou même toxiques des plantes utilisées. Cette étude s'est intéressée aux essais toxicologiques *in vivo* de l'extrait à l'écorce de tronc de *Pteleopsis suberosa*, plante utilisée au Togo contre les infections des voies digestives chez les enfants. Le modèle animal utilisé est le rat de souche *albinos Wistars*; auquel on a administré, par la méthode de gavage à dose unique, de l'extrait hydroéthanolique à l'écorce de tronc de *Pteleopsis suberosa*. Cet extrait a été obtenu par la méthode d'extraction brute. Le solvant utilisé est le mélange éthanol-eau dans les proportions 70 %/30 %. La dose administrée est de 5000 mg/kg de pc. Le comportement des animaux a été observé pendant 14 jours ; puis le sang a été prélevé. Les indices toxicologiques considérés sont : la mortalité, l'aspect comportemental, la DL₅₀, les paramètres hématologiques et biochimiques. L'observation du comportement des rats après administration, n'a révélé aucune réaction septique de toxicité. Par ailleurs, l'extrait de *P. suberosa*, serait non toxique car sa DL₅₀ serait supérieure à 5000 mg/kg poids corporel. Ce qui est confirmé par l'examen des paramètres hématologiques, qui n'ont montré aucune différence significative entre rats témoins et traités. Cependant, certains paramètres biochimiques prédictibles (ALAT, ASAT, urée, acide urique et gamma GT), ont varié de façon significative comparés aux témoins. Donc l'extrait serait probablement toxique sur ces paramètres. Il serait alors important d'explorer d'autres aspects toxicologiques au vu des résultats biochimiques contradictoires observés.

Mots-clés : *Pteleopsis suberosa*, toxicité aigüe, infections des voies digestives, sang, Togo.

Abstract

Acute toxicity of *Pteleopsis suberosa* Engl. & Diels : effect on blood parameters in albino rats of the Wistars strain

One of the biggest difficulties of the traditional African doctor is the control of the undesirable or even toxic effects of the plants used. This study focused on in vivo toxicological tests of the trunk bark extract of *Pteleopsis suberosa*, a plant used in Togo against digestive tract infections in children. The animal model used is the albino rat Wistars; administered, by the single-dose gavage method, hydroethanolic extract to the trunk bark of *Pteleopsis suberosa*. This extract was obtained by the crude extraction method. The solvent used is the ethanol-water mixture in the proportions 70 %/30 %. The administered dose is 5000 mg / kg of Body weight. The behavior of the animals was observed for 14 days; then the blood was taken. The toxicological indices considered are, the behavioral aspect, the LD₅₀, the hematological and biochemical parameters. Observation of rats' behavior after administration revealed no toxic toxicity reaction. Moreover, the results showed that the hydroethanolic extract of *P. suberosa* in albino rats, would be nontoxic because its LD₅₀ would be greater than 5000 mg / kg of body weight. This is confirmed by the examination of hematological parameters, which showed no significant difference between control and treated rats. However, some predictable biochemical parameters (ALAT, ASAT, urea, uric acid and gamma GT), varied significantly compared to controls. Thus, the extract would probably be toxic on these parameters. It would then be important to explore other toxicological aspects in view of the contradictory biochemical results observed.

Keywords : *Pteleopsis suberosa*, toxicity, digestive tract infections, blood, Togo.

1. Introduction

Toute substance biologiquement active est susceptible, à une certaine dose, de produire des effets indésirables, voire nocifs [1]. C'est le cas des produits végétaux riches en métabolites secondaires. Les plantes médicinales possèdent des propriétés antihelminthiques, anti radicalaires, anti-inflammatoires, antimicrobiennes en relation avec les concentrations et les types de substances actives qu'elles renferment [2]. Ces composés de nature chimiques peuvent parfois conférer à ces plantes, des propriétés toxiques. C'est en effet, l'une des plus grosses difficultés du médecin traditionnel africain, la maîtrise des effets indésirables ou même toxiques des plantes utilisées pour le traitement. L'évaluation du pouvoir toxique des plantes serait donc un apport considérable pour une adaptation rationnelle à la thérapie. Elle permettrait entre autres, de situer les limites de tolérance de la plante [1], de définir les modes d'administration et les précautions à observer en cas de non intégrité au niveau des organes. C'est ainsi que dans la médecine moderne, les essais d'activités thérapeutiques au cours de la sélection de nouvelles molécules issus des plantes, sont très souvent couplés aux essais de toxicité [3]. Cependant, en tradithérapie, de nombreuses plantes sont utilisées avec très peu de considérations toxicologiques. C'est effectivement le cas de *Pteleopsis suberosa*; une plante très utilisée dans la médecine traditionnelle togolaise pour le traitement des infections des voies digestives chez les enfants de moins de cinq ans. Ainsi, ce travail a été entrepris dans le but d'estimer la toxicité aiguë de l'extrait hydroéthanolique de *Pteleopsis suberosa*; puis d'examiner de probables effets toxiques sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez le rat.

2. Matériel et méthodes

2-1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué des écorces de tronc de *Pteleopsis suberosa*. Cette plante a été récoltée en Avril 2014 après une enquête ethnobotanique dans la région centrale du Togo. Elle a été identifiée et confirmée au Laboratoire de Botanique et Ecologie Végétale de la Faculté des Sciences de l'Université de Lomé. Les organes de cette plante ont été lavés à l'eau de robinet, découpés puis séchés à la température du laboratoire.

2-2. Modèle animal

L'espèce animale choisie pour cette étude a été le rat *albinos* de la souche *Wistars* de poids corporels compris entre 100 à 120 g. Douze jeunes rats de sexe masculin et apparemment sains, ont été sélectionnés et synchronisés (remise à l'heure et calibration de la période) pendant trois semaines. Ces rats ont été répartis au hasard dans des cages, en groupes témoins et traités. Les animaux ont reçu de la provende en guise de nourriture et de l'eau potable comme boisson (ad-libitum). Les conditions d'aération ont été naturelles, environs 12 h de lumière et 12 h d'obscurité.

2-3. Méthodes

2-3-1. Préparation des extraits

Après séchage de cet organe, il a été broyé en poudre fine. La méthode de Zirihi [4] a été utilisée pour la préparation de l'extrait végétal. La poudre a été ensuite macérée dans un mélange de 30 % eau et 70 % éthanol sous agitation magnétique pendant 48 heures. On obtient ainsi un extrait hydroéthanolique prêt pour le traitement des animaux. Les solutions d'administration sont préparées en dissolvant cet extrait dans de l'eau distillée.

2-3-2. Animaux et traitement

Les essais ont été effectués sur 2 lots de six rats chacun (lot témoin et lot traité). La voie orale par gavage à l'aide d'un sonde œsophagien a été utilisée pour administrer l'extrait. Le lot traité a reçu une dose unique de 5000 mg/kg de poids corporel d'extrait. Le lot témoin en a reçu de l'eau distillée. Les animaux sont ensuite observés pendant 24 heures avec une attention particulière les 4 premières heures pour détecter le changement de comportement et de modification des animaux : sommeil, ivresse, hésitation, tremblement, convulsion, salivation, diarrhée, peau, poils, activité somato-motrice, létalité. Après 24 heures les survivants sont observés quotidiennement pendant 14 jours. Au 15^{ème} jour, la dose minimale tolérée (DMT) est estimée ; puis, les animaux sont anesthésiés et leur sang prélevé pour les examens hématologiques (numération formule sanguine) et biochimiques. Les paramètres biocliniques considérés sont : phosphatase alcaline (PAL), aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), glycémie, urémie, créatininémie, gamma glutamyl transférase (gamma gt), acide urique. Ces paramètres biochimiques ont été mesurés par spectrophotométrie (DIRUI DR – 7000D).

2-4. Analyse statistique

Les résultats ont été traités à l'aide du logiciel Excel 2013 et exprimé sous forme de moyennes \pm écart type standard. Le test d'égalité des espérances : deux observations de variances égales ont été utilisées afin de prouver l'existence ou non d'une différence significative ($p < 0,05$) entre deux groupes traités et non traités.

3. Résultats et discussion

3-1. Effet d'une dose aiguë de 5000 mg/kg de l'extrait de *Pteleopsis suberosa* chez le rat. Signes toxicologiques observés et la DMT

Le résultat de 14 jours d'observation après administration, montre que l'extrait hydroéthanolique à l'écorce de tronc de *P. suberosa*, même à forte dose, ne provoque aucun signe de toxicité avéré. En effet, pas de modifications de la peau et des poils, ni d'activités somato-motrices et comportements suspects. Dans cette étude, la DMT trouvée est de 5000 mg/kg de pc. Ce qui suggère que la DL₅₀ qui demeure l'indice principal de la toxicité d'une substance [5], par voie orale serait supérieur à 5000 mg/kg de pc. [6] avaient trouvé pour le même extrait de plante, une DL₅₀ qui serait supérieure à 4000 mg/kg de pc. [7, 8] ; des substances qui présentent une DL₅₀ supérieure à 5000 mg/kg par voie orale peuvent être considérées comme non toxiques. On peut alors penser que la plante analysée dans ce travail peut être considérée comme ne provoquant aucune toxicité aiguë. Cependant les seules données de l'observation macroscopique de la toxicité aiguë de cet extrait, ne suffisent pas pour déduire de l'innocuité, quand il s'agit des substances utilisées comme médicament [9]. Ainsi était-il nécessaire d'examiner les effets négatifs que pourraient induire l'administration en aiguë de l'extrait de *P. suberosa* sur certains paramètres sanguins.

3-2. Effet d'une dose de 5000 mg/kg de pc de l'extrait de *P. suberosa* sur les paramètres hématologiques des rats

Treize paramètres hématologiques ont été déterminés chez le rat traité comparé aux témoins (*Tableau 1*). Les données montrent que les paramètres hématologiques n'étaient pas modifiés de façon significative chez les rats traités comparés aux témoins. L'administration à dose forte de l'extrait de *P. suberosa*, n'a aucun effet sur les valeurs hématologiques du rat 14 jours après le traitement. Ces résultats sur les paramètres hématologiques confirment, le caractère non toxique de l'extrait étudié si on se réfère à la DMT trouvée dans ce travail. Ces données sont aussi en bonne corrélation avec celle de Sanogo [6] sur la DL₅₀ de l'extrait de *P. suberosa*.

Tableau 1 : Effet d'une dose aiguë de 5000 mg/Kg de pc de l'extrait de *P. suberosa* sur les paramètres hématologiques chez le rat. Chaque valeur représente la moyenne \pm écart-type ($n = 6$)

Paramètres hématologiques	Témoins	Traités	p < 0,05
GB (10 ⁹ /L)	6,77 \pm 0,86	7,42 \pm 0,41	0,22
GR (10 ¹² /L)	7,71 \pm 0,85	8,01 \pm 0,07	0,52
TH (g/dl)	15,7 \pm 0,69	14,95 \pm 0,41	0,11
Hct (%)	38,2 \pm 4,31	38,75 \pm 1,19	0,81
VGM (fl)	49,57 \pm 0,47	48,47 \pm 1,27	0,16
TCMH (Pg)	20,42 \pm 1,53	18,62 \pm 0,45	0,06
CCMH (g/dl)	41,27 \pm 3,07	38,55 \pm 0,54	0,13
PLQ (10 ⁹ /L)	583 \pm 108,75	503,25 \pm 26,58	0,2
Lympho (%)	80,50 \pm 3,78	77,75 \pm 3,09	0,3
Mo (%)	8,75 \pm 1,89	9,5 \pm 1,73	0,58
PN %	9,25 \pm 2,5	11,75 \pm 1,26	0,12
PB %	0,50 \pm 0,57	0,75 \pm 0,95	0,67
PE (%)	1 \pm 0,81	0,75 \pm 0,5	0,62

GB : Globules Blancs ; GR : Globules Rouges ; TH : taux d'Hémoglobine ; Hct : Hématocrite ; VGM, volume corpusculaire moyen ; TCMH : taux corpusculaire moyen en hémoglobine ; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; PLQ : plaquettes ; LYM : Lymphocytes ; MO : Monocytes ; PN : Polynucléaires neutrophiles ; PB : Polynucléaires basophiles ; PE : Polynucléaires éosinophiles.

3-3. Effet d'une dose de 5000 mg/kg de pc de l'extrait de *P. suberosa* sur les paramètres biochimiques chez le rat

Huit paramètres biochimiques ont été déterminés à partir du sang prélevé, et examinés dans le but d'estimer l'effet de l'administration en aigue de l'extrait chez le rat traité comparé aux témoins. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 2**. Ceux-ci révèlent que l'administration en aigue de l'extrait de *P. suberosa*, 14 jours après le traitement, n'a aucun effet toxique significatif sur le taux de glucose, de créatinine et de phosphatase alcaline (PAL). Cependant, une augmentation significative ($p < 0,05$) par rapport au témoin, des taux d'urée, d'acide urique, de transaminases (ASAT) et de GGT est observée ; alors que le taux des transaminases (ALAT) a connu une baisse significative ($p < 0,05$). L'extrait semble donc avoir un effet négatif sur le fonctionnement de certains organes. En effet, l'augmentation significative de l'urée et de l'acide urique observée, évoquerait une insuffisance rénale si la concentration en créatinine était élevée de façon importante [10]. Donc cette augmentation n'a aucun effet sur la fonction rénale. On peut alors penser que le rein des rats traités n'a pas été atteint par ce traitement aigue. Cette augmentation est éphémère et peut être due au stress provoqué chez l'animal par l'administration de l'extrait. D'autres parts, l'augmentation significative des transaminases (ASAT), couplée à la diminution significative des transaminases (ALAT) s'observent souvent en cas d'insuffisance hépatique (foie) et/ou cardiaque [11]. La hausse significative du gamma GT est habituellement liée aux dysfonctionnements hépatiques [11]. Il ressort de ces résultats biochimiques que l'extrait de *P. suberosa* à dose unique, pourrait affecter le fonctionnement de certains organes essentiels comme le foie et le cœur. La prise en compte des paramètres sanguins est pertinente pour l'évaluation des risques de toxicité de toute drogue [12]. Les transaminases (ALAT) et la créatinine, sont de meilleurs indicateurs du bon fonctionnement hépatique et rénal. Leur variation par rapport aux valeurs normales ou de références traduit le mauvais fonctionnement des organes cibles. L'ALAT est une enzyme cytosolique sécrétée dans les cellules hépatiques d'où elle est libérée dans le sang en cas de nécrose cellulaire hépatique [13, 14]. C'est une enzyme spécifique au foie, ce qui en fait un important indicateur très sensible de l'hépatotoxicité [11, 15]. Les taux d'ALAT et d'ASAT s'élèvent rapidement lorsque le foie est endommagé pour diverses raisons incluant les nécroses cellulaires hépatiques, l'hépatite, les cirrhoses ainsi que l'hépatotoxicité de certaines drogues [14, 15].

Tableau 2 : *Effet d'une dose aigue de 5000 mg/kg de pc de l'extrait de P. suberosa sur les paramètres biochimiques chez le rat. Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type (n = 6)*

Paramètres biochimiques	Témoins	Traités	P < 0,05
Urémie	35,9 ± 0,94	54,96 ± 8,8**	0,005
Glycémie	79,12 ± 8,01	86,77 ± 6,08	0,17
Créatininémie	11,07 ± 1,2	10,47 ± 0,85	0,44
Uricémie	1,97 ± 0,52	3,1 ± 0,74*	0,04
ASAT	207,9 ± 4,64	221,75 ± 6,49*	0,01
ALAT	80,62 ± 4,39	65,02 ± 7,15*	0,01
GGT	2,45 ± 1,11	7,2 ± 1,14**	0,001
PAL	771,06 ± 175,5	828,42 ± 215,7	0,69

*ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : alanine aminotransférase., GGT : gamma-glutamyl-transférase ; PAL : Phosphatase alcaline, P < 0,05 = différence significative ; ** = très significatif, * = significatif.*

4. Conclusion

L'extrait à l'écorce de tronc de *Pteleopsis suberosa* est non toxique par administration orale en dose aiguë de 5000 mg/kg de pc. Les paramètres hématologiques des rats traités n'ont pas connu de variation importante par rapport aux témoins. Mais l'analyse des données biochimiques obtenues en aiguë, montre des variations significatives indiquant une certaine toxicité de cette plante sur certains organes cibles (foie, cœur). Il serait alors important d'explorer d'autres aspects toxicologiques au vu des résultats sur les paramètres biochimiques prédictibles pour mieux apprécier l'innocuité de cet extrait testé.

Références

- [1] - Y. OUEDRAOGO, M. A. NACOUI, Evaluation *in vivo* et *in vitro* de la toxicité des extraits aqueux d'écorces de tige et de racines de *mitragyna inermis* (wilid).o.ktz (Rubiaceae). *Pharm. Méd. Trad. Afr* 2001, Vol. 1, 29 (2001) 13 p.
- [2] - J. H. S. THANGARA, O. ADJEI, B. W. ALLEN and F. PORTAELS, *In-vitro* activity of ciprofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, amikacin and rifampicin against Ghanaian isolates of *Mycobacterium ulcerans*. *Journal Antimicrobial Agents Chemoter*, 45 (2) (2000) 231 - 233
- [3] - J. WEPIERRE, Abrégé de pharmacologie générale et moléculaire. 2eme édition Masson Paris, (1981) 203 p.
- [4] - G. N. ZIRIHI, Contribution au recensement, à l'identification et à la connaissance de quelques espèces végétales utilisées dans la médecine traditionnelle et la pharmacopée chez les Bété du Département d'Issia, Côte d'Ivoire. Thèse de Doctorat de 3^{ème} Cycle, Université d'Abidjan, F.A.S.T., (1991) 150 p.
- [5] - J. L. ROMSON, B. G. HOOK, S. L. KUNKEL, G. D. ABRAMS, M. A. SCHORK and B. R. LUCCHESI, Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation*. May, 67 (5) (1983) 1016 - 23. DOI : 10.1161/01.cir.67.5.1016. PMID : 6831665
- [6] - R. SANOGO, *Pteleopsis suberosa* Engl. et Diels (Combretaceae) : une plante à activité antiulcéreuse et anti *Helicobacter pylori*. *Heg 4e* (12), 148-153. DOI: 10.4267/2042/5378 1, (2014)
- [7] - N. J. KENNEDY, E. ADAMMA, A. AUSTIN, N. E. CHUKWUNYERE, Influence of *Xylopiia Aethiopica* Fruits on Some Hematological and Biochemical Profile. *J Med Sci*, 4 (2) (2011) 191 - 196. ISSN 097 4 - 1143
- [8] - J. DIEZI, Toxicology : Basic principles and chemical impact. In *Pharmacology : Fundamental Principles and Pratices*, Slatkine M. (ed). Academic Press: Genève, (1989) 33 - 44
- [9] - S. ROBINSON, J. L. DELONGEAS, E. DONALD, D. DREHER, M. FESTAG, S. A. KERVYN, European pharmaceutical company initiative challenging the regulatory requirement for acute toxicity studies in pharmaceutical drug development. *Regul Toxicol Pharmacol*, 50 (2008) 345 - 352
- [10] - J. C. J. BAYIHA, Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1 - Master, (2011)
- [11] - M. AL-HABORI, A. AL-AGHBARI, M. AL-MAMARY, M. BAKER, Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves : a long-term feeding experiment in animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 83 (2002) 209 - 217
- [12] - H. OLSON, G. BETTON, D. ROBINSON, K. THOMAS, A. MONRO, G. KOLAJA, P. LILLY, Sanders *et al.* Concordance of toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 32 (2000) 56 - 67
- [13] - J. J. KANEKO, J. W. HARVEY, M. L. BRUSS, *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (5th edn). Academic Press : San Diego, (1997)
- [14] - D. R. DUFOUR, J. A. LOTT, F. S. NOLTE FS *et al.*, Diagnosis and monitoring of hepatic injury II. Recommendation for use of laboratory tests in screening, diagnosis and monitoring. *Clin. Chem.*, 46 (2000) 2050 - 2068
- [15] - D. S. PRATT, M. M. KAPLAN, Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.*, 342 (2000) 1266 - 1271