

## Etude de la toxicité aigüe d'un extrait éthanolique des tiges de *Massularia acuminata* (Rubiaceae) chez le rat *wistar*

### [ Acute toxicity study of an ethanolic extract of *Massularia acuminata* (Rubiaceae) stem in *Wistar* rat ]

Gbogbo Moussa<sup>1,2</sup>, Koné Mama<sup>2</sup>, Oussou N'Guessan Jean-Baptiste<sup>2</sup>, Kporou Kouassi Elisée<sup>1</sup>, Kouadio Koffi Hugue Ulrich<sup>2</sup>, and Yapo Angoué Paul<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology - Biochemistry - Jean Lorougnon GUEDE University, BP 150 Daloa, Côte d'Ivoire

<sup>2</sup>Laboratory of Physiology, Pharmacology and Pharmacopoeia - Nangui Abrogoua University, 02 BP 801 Abidjan 02, Côte d'Ivoire

Copyright © 2022 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** Medicinal plants are widely used in Africa, especially in rural areas, to meet primary health care needs. Among them *Massularia acuminata* (Rubiaceae) is mainly used for its aphrodisiac properties.

In order to verify its acute toxicity, a single dose of 5000 mg/kg body weight (bw) of the ethanolic extract of the stems of this plant was administered to a group of 10 female rats. The control group, also consisting of 10 female rats, received only distilled water. During the 14 days observation, all clinical signs and deaths were reported. At the end of the study, the LD<sub>50</sub>, blood hematological and biochemical parameters, and hepatic and renal histological examination were performed.

The results showed that the administration of the ethanolic extract of the stems of *Massularia acuminata* did not modify the behavior of the rats and the estimated LD<sub>50</sub> was higher than 5000 mg/kg bw. The evaluation of hematological and biochemical parameters revealed a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in the level of white blood cells and platelets, and a significant increase ( $p < 0.05$ ) in creatinine and total cholesterol. As for the histological study, apart from some hepatic apoptosis, the result did not show any hepatic and renal lesions.

This study showed that the ethanolic extract of the stems of *Massularia acuminata* could exhibit hematotoxicity, nephrotoxicity and hepatotoxicity when higher doses were used.

**KEYWORDS:** *Massularia acuminata*, hematology, biochemistry, histology, rat.

**RESUME:** Les plantes médicinales sont largement employées en Afrique notamment dans les milieux ruraux pour satisfaire les besoins de soins primaires. Parmi les plantes utilisées, figure *Massularia acuminata* (Rubiaceae) recherchée principalement pour ses vertus aphrodisiaques.

Afin de vérifier sa toxicité aiguë, l'extrait éthanolique des tiges de cette plante a été administré à une dose unique de 5000 mg/kg de poids corporel (pc) à un groupe de 10 rats femelles. Le groupe témoin constitué aussi de 10 rats femelles n'a reçu que de l'eau distillée. Durant les 14 jours d'observation, tous les signes cliniques et les décès ont été notifiés. A la fin de l'étude, la DL<sub>50</sub>, des paramètres hématologiques et biochimiques sanguins et l'examen histologique hépatique et rénal ont été réalisés.

Les résultats ont montré que l'administration de l'extrait éthanolique des tiges de *Massularia acuminata* ne modifie pas le comportement des rats et la DL<sub>50</sub> estimée a été supérieure à 5000 mg/kg de pc. L'évaluation des paramètres hématologiques et biochimiques ont mis en évidence une baisse significative ( $p < 0,05$ ) du taux de globules blancs et des plaquettes sanguines, et une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de la créatinine et du cholestérol total. L'étude histologique, hormis une apoptose hépatique, n'a provoqué de lésions hépatique et rénale.

Cette étude a permis de montrer que l'extrait éthanolique des tiges de *Massularia acuminata* pourrait à forte dose présenter une hématotoxicité, une néphrotoxicité et une hépatotoxicité.

**MOTS-CLEFS:** *Massularia acuminata*, hématologie, biochimie, histologie, rat.

## 1 INTRODUCTION

Depuis longtemps, les plantes ont servi de première source de médicaments pour l'homme qui les utilisaient comme remèdes thérapeutiques [1]. Plus de 50 000 espèces thérapeutiques ont été recensées [2]. De ce fait, les plantes médicinales constituent la source majeure des médicaments issus de la médecine traditionnelle [3]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 80% de la population des pays en voie de développement font toujours recours à la médecine traditionnelle pour ses soins de santé primaire [4]. Cette sollicitation de la médecine traditionnelle se justifie en partie par l'insuffisance voire le manque de structures hospitalières [5]. La paupérisation dans les pays en développement explique également ce regain de la médecine traditionnelle dans ces Etats [6].

En dépit de cet usage intense des plantes médicinales, leur utilisation à des fins thérapeutiques reste empirique [7]. Les médicaments à base de plantes bénéficient d'une bonne image par la population dans l'ensemble car naturelle, donc exempte de toxicité. Cependant, récemment des cas d'intoxications associées à l'administration des plantes médicinales ont été rapportés [8]. En Côte d'Ivoire, une étude de sur les cellules Caco 2/TC7 et Véro a mis en évidence la cytotoxicité d'un remède naturelle vendu et utilisé comme aphrodisiaque naturel [9]. Un rapport de pharmacovigilance a révélé qu'un extrait hydro-alcoolique de *Camellia sinensis* commercialisé en France sous le nom d'*Exolise* est incriminé dans la survenue de cas de cytolysse hépatique [10].

C'est pour prévenir de tels accidents que des organismes tels que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) ont prescrit des lignes de recherche sur les plantes médicinales afin d'en garantir leur innocuité [11], [12]. L'évaluation de la biotolérance des plantes médicinales s'affichent donc comme une phase nécessaire dans la valorisation de la médecine traditionnelle. Par conséquent, vues les multiples usages thérapeutiques de l'espèce *Massularia acuminata*, il est d'une grande nécessité de garantir sa biosécurité.

C'est dans ce cadre que la présente étude s'est fixée comme objectif d'évaluer la toxicité aiguë, chez le rat *Wistar* albinos, de l'extrait éthanolique des tiges de *Massularia acuminata*, plante utilisée comme aphrodisiaque par la gent masculine.

## 2 MATERIEL ET METHODES

### 2.1 MATÉRIEL

#### 2.1.1 MATÉRIEL VÉGÉTAL

Le matériel végétal est constitué des tiges de *Massularia acuminata*. Les tiges ont été récoltées à Bonoua, dans le département de Grand-Bassam dans la région du Sud-Comoé (Côte d'Ivoire), dans le mois de novembre 2020. La plante a été identifiée au centre National Floristique de l'université Félix Houphouët Boigny où un herbier a été enregistré sous le numéro UCJ15291.

#### 2.1.2 ANIMAUX

Des rats femelles de l'espèce *Rattus norvegicus* de souche *Wistar* âgés de huit (08) semaines, pesant en moyenne 50 g ont été utilisés pour l'expérimentation. Les rats ont été élevés à l'animalerie du Laboratoire de Physiologie, Pharmacologie et Pharmacopée de l'Unité de Formation et de Recherche de l'Université Nangui Abrogoua. Au total, 20 rats ont été répartis en deux (2) lots de dix (10) animaux, dont un (01) lot essai (Lot B) et un (1) lot témoin (Lot A). Tous les animaux ont été soumis à une température de  $25^{\circ}\text{C} \pm 2$  et à une alternance de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Le régime alimentaire était constitué de granulés IVOGRAIN® et les rats ont eu à disposition de l'eau de robinet sans discontinuité dans les biberons. Le protocole expérimental et les procédures de manipulation animale ont été menés selon les bonnes pratiques de laboratoire [13].

### 2.2 MÉTHODES

#### 2.2.1 PRÉPARATION DE L'EXTRAIT ÉTHANOLIQUE

Pour la préparation de l'extrait, deux cents grammes (200 g) de poudre obtenue à partir des tiges de *M. acuminata* ont été macérés dans 2,5 L d'éthanol à 96 % (v/v) pendant 24h sous agitation permanente. Le macérât obtenu a été filtré, puis concentré sous pression réduite à  $40^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le filtrat concentré a été séché à l'étuve à  $40^{\circ}\text{C}$ . L'extrait sec obtenu a constitué l'extrait éthanolique et a été conservé pour les expérimentations.

### 2.2.2 EVALUATION DE LA TOXICITÉ AIGÜE

L'étude de la toxicité aiguë a été déterminée à partir de l'essai limite légèrement modifié de la ligne directrice 425 de l'OCDE qui a consisté à administrer l'extrait à tester par voie orale et à une dose unique au lot essai et de l'eau distillée au lot témoin [14]. Au total, l'étude a été réalisée sur 20 rats femelles et leur comportement a été observé ainsi que le nombre de décès sur une période de 14 jours. Après 15 h de jeûne, les rats du lot expérimental ont reçu l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* à la dose de 5000 mg/kg pc alors que le lot témoin (Lot A) n'a reçu que de l'eau distillée à raison de 2 ml/100 g de poids du rat. L'ensemble des animaux a fait l'objet d'une observation minutieuse durant deux (02) heures après traitement puis une hydratation et une alimentation ont été effectuées de façon quotidienne pendant 14 jours. Pendant cette période, les signes de toxicité notamment la modification du pelage, les tremblements, la masse, la motilité, le toilettage, la respiration, l'aspect des selles, l'asthénie, la somnolence, la marche en rond, l'hématurie, la léthargie et les mortalités ont été notés. A la fin des 14 jours d'expérimentation, sur les rats anesthésiés, des échantillons sanguins ont été prélevés et mis dans des tubes EDTA et des tubes secs. Les rats sont sacrifiés et les organes tels que le foie et les reins sont prélevés. L'influence de la dose administrée est appréciée à partir d'une numération formule sanguine, le dosage de quelques marqueurs hépatiques (transaminases SGOT et SGPT), rénaux (créatinine et urée) et lipidiques (cholestérol total et triglycérides). Une étude histologique a été réalisée sur le foie et les reins des animaux.

### 3 ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les données expérimentales ont été exprimées en moyenne suivie de l'erreur standard sur la moyenne (M±ESM). Le test t de Student a été utilisé pour l'analyse des données. Ensuite ce test est complété par l'analyse de la variance à un facteur (ANOVA 1) puis par le test de comparaison multiple de Turkey afin d'identifier les différences entre les deux lots. Le logiciel Graph Pad Prism 5.01 (San Diego, Californie, USA) a été utilisé pour l'analyse statistique. Les différences entre les moyennes ont été considérées comme significatives pour  $p < 0,05$ .

### 4 RESULTATS

#### 4.1 OBSERVATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL DES ANIMAUX

Les animaux se portaient généralement très bien avant l'administration de l'extrait des tiges de *M. acuminata*. Juste après l'administration de l'extrait des tiges de cette plante, les rats du lot essai traités à la dose de 5000 mg/kg de p.c. sont restés calmes par rapport aux rats témoins pendant près de 30 minutes. Après 30 minutes, ils ont présenté un comportement normal. Aucun signe clinique de toxicité telle que la marche en rond, détresse respiratoire, la léthargie la morbidité et la mortalité n'a été observé chez les animaux ayant reçus l'extrait éthanolique de la tige de *M. acuminata* à la dose de 5000 mg/kg de p.c. (Tableau 1). L'administration de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* n'a provoqué aucun changement au niveau de la nature des selles, des urines, ni encore moins, des modifications de l'aspect général des rats tels que la pilosité, la peau, l'état des yeux, des oreilles et de la bouche. Aucune diarrhée n'a été observée tout au long de l'expérimentation. Il n'y a pas eu d'hématurie, de mouvements non coordonnés, chez les rats durant la période d'étude (Tableau 1).

#### 4.2 DÉTERMINATION DE LA DL50

Après administration unique de l'extrait des tiges de *M. acuminata*, à la dose de 5000 mg/kg de pc, tous les animaux ont survécu après une observation sur une durée de 14 jours. Cela traduit que la DL<sub>50</sub> est supérieure à 5000 mg/kg de pc.

**Tableau 1.** Signes cliniques présentés par les rats, après administration de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata*

Lot A	Doses (mg/kg de pc)	Nombre de rats morts	Signes cliniques
	0	0	Néant
Lot B (extrait éthanolique)	5000	0	Néant

#### 4.3 EFFET DE L'EXTRAIT ÉTHANOLIQUE DES TIGES *M. ACUMINATA* SUR LA MASSE CORPORELLE

Avant l'administration de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata*, les moyennes des masses corporelles des animaux étaient de  $49,20 \pm 0,63$  g pour le lot témoin et  $49,39 \pm 0,59$  g pour le lot essai traité à la dose de 5000 mg/kg de pc. Après l'administration de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* à la dose unique de 5000mg/kg de pc, les rats ont présenté une masse corporelle de  $61,68 \pm 0,43$  g statistiquement identique à celle des rats du lot témoin qui était de  $61,27 \pm 0,81$  g au 14<sup>ème</sup> jour. (Figure 1).

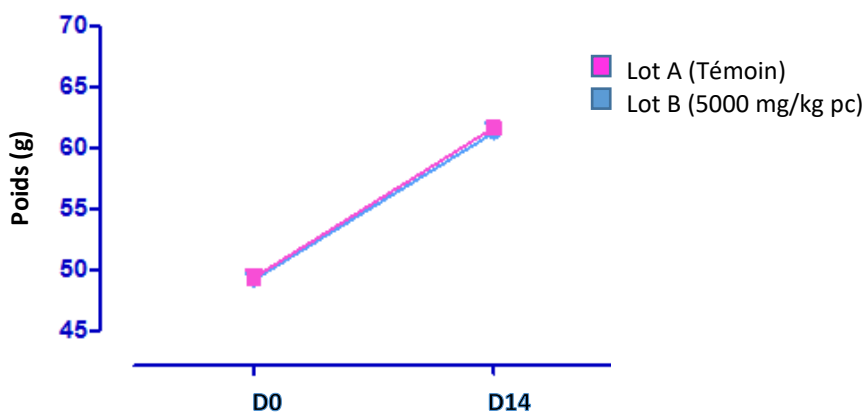


Fig. 1. Effet de l'extrait éthanolique des tiges *M. acuminata* sur la masse corporelle des rats.

D<sub>0</sub>: jour avant le début de l'administration de l'extrait; D<sub>14</sub>: jour de la fin de l'observation; n = 10 (M±ESM).

#### 4.4 EFFET DE L'EXTRAIT ÉTHANOLIQUE DES TIGES DE *M. ACUMINATA* SUR LES PARAMÈTRES HÉMATOLOGIQUES

Le tableau 2 indique l'influence de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* à la dose unique 5000 mg/kg de pc sur le taux d'érythrocytes, d'hémoglobine, de leucocytes et de thrombocytes. Les résultats indiquent que l'extrait n'a provoqué aucune variation significative ( $p > 0,05$ ) du taux des érythrocytes et de l'hémoglobine des rats traités par rapport aux rats témoins. Cependant les taux de leucocytes et de thrombocytes ont montré une diminution significative respectivement avec des *p-values* de 0,0004 et 0,0003 au J<sub>14</sub> chez les rats traités par l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata*. Ces taux étaient de  $3,75 \pm 0,35 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et  $354,80 \pm 43,20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  respectivement pour les leucocytes et thrombocytes par rapport aux rats témoins qui étaient de  $5,54 \pm 0,23 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et  $572,70 \pm 21,84 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  respectivement pour les leucocytes et des thrombocytes.

Tableau 2. Effet de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* sur les paramètres hématologiques

Paramètres sanguins	Lots		p-values
	Lot A (0 mg/kg de pc)	Lot B (5000 mg/kg de pc)	
Erythrocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	$5,18 \pm 0,32$	$4,92 \pm 0,22$	0,513
Hémoglobine (g/dL)	$12,27 \pm 0,33$	$11,34 \pm 0,32$	0,057
Leucocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	$5,54 \pm 0,23$	$3,75 \pm 0,35^{**}$	0,0004
Thrombocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	$572,70 \pm 21,84$	$354,80 \pm 43,20^{**}$	0,0003

Les valeurs sont données sous forme de moyennes suivies de l'erreur standard sur la moyenne. n = 10 rats dans chaque lot. Les comparaisons se font entre le lot témoin et le lot traité à 5000 mg/kg de pc d'extrait éthanolique de tige de *M. acuminata*.  $** = p < 0,001$ .

#### 4.5 EFFET DE L'EXTRAIT ÉTHANOLIQUE DES TIGES M. ACUMINATA SUR LES PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES

Le tableau 3 indique l'influence de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* à la dose unique 5000 mg/kg de pc sur les transaminases, la créatinine, les triglycérides, l'urée et le cholestérol total. Les résultats montrent que l'extrait n'a provoqué aucune variation significative ( $p > 0,05$ ) sur l'activité enzymatique des transaminases SGOT et SGPT; de triglycéride et d'urée chez les rats traités avec l'extrait à la dose de 5000 mg/kg de pc par rapport aux rats témoins. Cependant, les taux de créatinine et de cholestérol ont connu une augmentation significative chez les rats traités avec l'extrait à la dose de 5000 mg/kg de pc par rapport aux rats témoins. Pour la créatinine, ce taux était très hautement significatif avec une valeur de  $7,04 \pm 0,47$ , par rapport aux témoins qui était de  $4,58 \pm 0,33$  ( $p\text{-value} = 0,0005$ ). En ce qui concerne le cholestérol, cette hausse était significative  $5,37 \pm 0,16$  par rapport aux témoins qui était de  $4,54 \pm 0,26$  ( $p\text{-value} = 0,0150$ ).

Tableau 3. Effet de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* sur les paramètres biochimiques sanguins

Paramètres biochimiques	Lots		p-values
	Lot A (0 mg/kg de pc)	Lot B (5000 mg/kg de pc)	
SGOT	$178,4 \pm 13,33$	$181,6 \pm 9,17$	0,8454
SGPT	$230,5 \pm 14,76$	$213,2 \pm 6,00$	0,2919
Créatinine	$4,58 \pm 0,33$	$7,04 \pm 0,47$	0,0005 ***
Triglycéride	$2,61 \pm 0,23$	$2,61 \pm 0,21$	0,9925
Urée	$2,02 \pm 0,16$	$2,19 \pm 0,17$	0,4782
Cholestérol	$4,54 \pm 0,26$	$5,37 \pm 0,16$	0,0150 *

Les valeurs sont données sous forme de moyennes suivies de l'erreur standard sur la moyenne.  $n = 10$  rats dans chaque lot. Les comparaisons se font entre le lot témoin A et le lot B traité à 500 mg/kg de p. c. d'extrait éthanolique de tige de *M. acuminata*. \* =  $p < 0,05$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ .

#### 4.6 EFFET DE L'EXTRAIT ÉTHANOLIQUE DES TIGES M. ACUMINATA SUR LES TISSUS HÉPATIQUES ET RÉNAUX

Le foie des rats ayant reçus de l'eau distillée présente une structure normale a un score de 100%. Cependant, trente pour cent (30 %) des coupes hépatiques des rats du lot expérimental ont présenté des cellules en état d'apoptose (Figure 2).

Au niveau des reins les coupes réalisées des rats traités à l'eau distillée ont montré des reins histologiquement intacts et normaux (Figure 2). La capsule glomérulaire, l'espace glomérulaire, tube contournée proximal, les podocytes, capsule de Bowman et les noyaux du tube étaient bien visibles et distincts. L'administration de l'extrait n'a induit aucune lésion au niveau des tissus rénaux des rats ayant reçus l'extrait à la dose unique de 5000 mg/kg de pc comparativement à ceux des rats témoins.

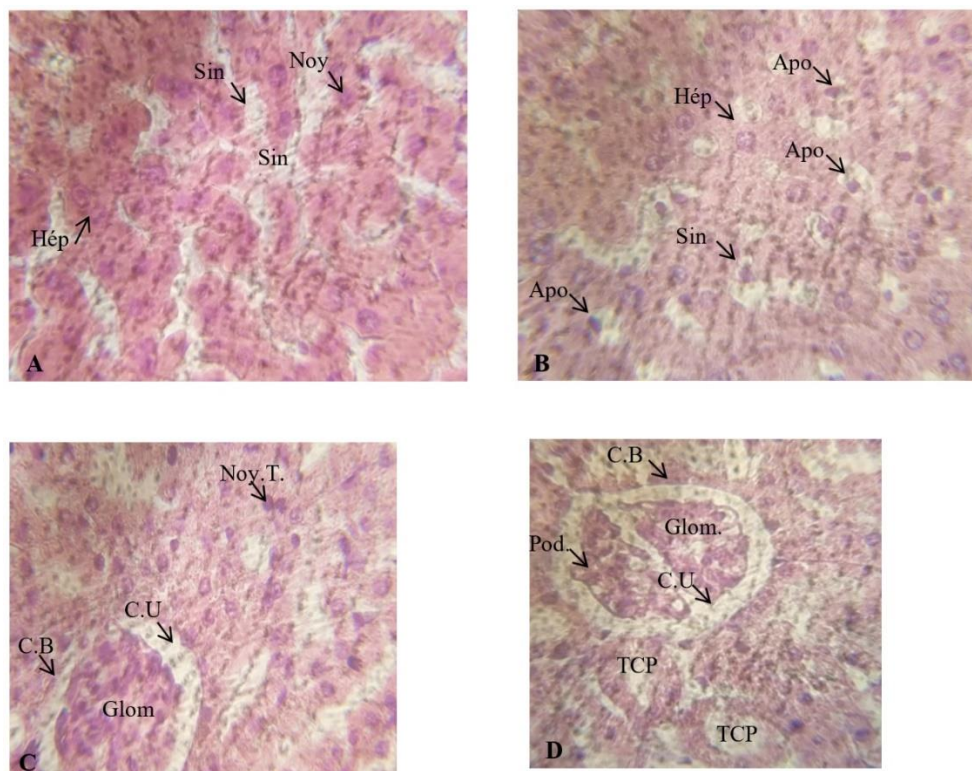


Fig. 2. Microphotographies de sections du foie (A, B) et du rein (C, D) vu au microscope optique

A: Vue d'une coupe de foie réalisée chez les rats du lot témoin, Gx400. B: Vue d'une coupe de foie réalisée chez les rats du lot traité avec la dose de 5000 mg/kg de pc, Gx400 avec présence de quelques cellules hépatiques en état d'apoptose sur la microphotographie.

C: Vue d'une coupe de rein réalisée chez les rats du lot témoin, Gx400. D: Vue d'une coupe de rein réalisée chez les rats du lot traité avec la dose de 5000 mg/kg de pc, Gx400.

Sin: Sinusoïde; Hép: hépatocyte; Apo: Apoptose; Noy: Noyau des hépatocytes. Noy T: Noyau du tube; Glom: Glomérule; CB: Capsule de Bauwman; Pod: Podocytes; CU: Chambre urinaire; TCP: Tube Contourné Proximal. Coloration: Hématoxyline-éosine

## 5 DISCUSSION

Ce travail a consisté à étudier la toxicité aiguë de la tige de *M. acuminata* chez le rat *Wistar*. Au niveau des signes cliniques et la détermination de la  $DL_{50}$ , après l'administration de la dose unique 5000 mg/kg de pc de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata*, aucun signe clinique lié à la toxicité n'a été observé. De plus, aucune mortalité de rats n'a été enregistrée. Cela suggère que la  $DL_{50}$  de l'extrait est supérieure à 5000 mg/kg de p.c. Selon la ligne directrice de l'OCDE 425 pour les essais de produit chimiques, l'extrait est classé dans la catégorie 5 du SGH et considéré comme une substance non toxique par voie orale [14]. Ce résultat est en harmonie avec celui de Reference [15] qui après administration de l'extrait éthanolique des feuilles de *M. acuminata* à la dose de 5000 mg/kg de pc n'a observé aucun signe clinique et aucun mort chez les rats après 14 jours d'observation. Des chercheurs ont également montré que la  $DL_{50}$  de l'extrait aqueux de *Cymbopogon citratus* (Poaceae) est supérieure à 5000 mg/kg de pc après une administration unique chez le rat [16].

Les changements de poids reflètent l'état de santé général des animaux. L'observation du gain pondéral chez les rats traités avec la dose de 5000 mg/kg de pc et le gain de poids des rats traduit que l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* n'influence pas la prise de poids des animaux. Ces résultats corroborent ceux de certains auteurs qui, à la fin de leur expérimentation ont fait le même constat pour le groupe contrôle femelle, soit une augmentation non significative du poids des animaux des groupes tests vis-à-vis du groupe contrôle ( $p > 0,05$ ). L'extrait n'affecte donc pas l'évolution pondérale des animaux [17].

Concernant l'effet de l'extrait éthanolique de *M. acuminata* sur les paramètres hématologiques, aucune modification du taux d'érythrocytes n'a été observée chez les rats du lot essai comparativement à celui du lot témoin. Cependant, une diminution très significative du taux des leucocytes des rats traités à la dose de 5000 mg/kg de pc a été observée. En effet, une toxicité peut se manifester sous forme d'une diminution du nombre de cellules circulantes, d'altérations fonctionnelles et structurales et plus rarement de changements de morphologie sur le système hématopoïétique [18]. Aussi, les leucocytes sont des cellules protectrices de l'organisme

contre les infections. Leur diminution est un indicateur de la défaillance du système immunitaire [19]. Nos résultats sont en accord avec ceux de Reference [20], qui selon leur étude, seules les femelles traitées avec l'extrait aqueux de feuilles d'*Aphania senegalensis* ont présenté une diminution du nombre de leucocytes à la plus forte dose de 1300 mg/kg de pc. Les thrombocytes sont des éléments cellulaires anucléés discoïdes provenant de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes [21]. Une diminution significative ( $p < 0,05$ ) de leur taux a été observée chez les rats traités avec l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* par rapport au lot témoin. Nos résultats sont contraires à ceux de Reference [22] qui, après une administration de l'extrait total aqueux de *Chrysophyllum perpulchrum* aux doses 2000 et 3000 mg/kg pc, ont noté une leucocytose et une thrombocytose. Au niveau biochimique, nos résultats ont montré que les activités des enzymes des transaminases GPT et GOT n'ont pas été modifiées chez les animaux traités par l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* par rapport aux témoins. GPT et GOT sont des marqueurs de la toxicité hépatique et l'élévation de leur activité renseigne sur une lésion des hépatocytes [23]. L'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* n'ayant pas perturbé l'activité de ces enzymes, il n'a donc causé aucun dommage au foie. Nos résultats se rapprochent de ceux des auteurs qui ont administré l'extrait total aqueux de *Chrysophyllum perpulchrum*, aux doses de 2000 et 3000 mg/kg pc aux rats. Ces auteurs n'ont constaté aucune différence significative entre l'activité enzymatique des transaminases chez les rats traités comparativement au lot témoin [22]. L'étude a révélé une hausse significative du taux sérique de créatinine chez les rats traités avec l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* à la dose de 5000 mg/kg de pc par rapport au lot témoin. Selon certains auteurs, une élévation du taux sérique de créatinine est observée au cours d'une insuffisance rénale et une baisse de son taux est notée dans les nécroses tubulaires aiguës [24].

Au niveau de la masse relative des organes, aucune variation significative n'a été observée entre le lot expérimental et le lot témoin ( $p > 0,05$ ). Ces résultats sont semblables à ceux obtenus par Reference [25] qui n'ont pas enregistré une modification de la masse corporelle des rats traités avec l'extrait de thé *java* à la dose de 5000 mg/kg de pc.

L'examen histologique hépatique des rats traités à la dose 5000 mg/kg de pc de l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* a montré la présence de cellules en état d'apoptose.

Selon certains auteurs, l'apoptose est un processus de mort cellulaire active et régulée. Elle joue un rôle physiologique important en concourant au maintien de l'homéostasie tissulaire [26]. D'autres auteurs soutiennent par contre que l'apoptose est un indicateur précoce de toxicité [27].

Les travaux de Reference [20] n'ont pas mis en évidence la présence de cellules apoptotiques, cependant ils ont observé la présence de plusieurs lésions notamment la congestion vasculaire chez des rats traités à la dose 2000 mg/kg de pc d'un extrait aqueux de feuilles de *Aphania senegalensis*. Ces auteurs ont également révélé des foyers de cytolyses sur des zones assez étendues des tissus hépatiques, une stéatose centro-lobulaire et enfin un début de fibrose. L'origine des apoptoses hépatiques observées au cours de notre étude restent à élucider. L'étude histologique rénale des rats traités par l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* n'a pas provoqué de lésions rénales comparativement aux coupes des rats témoins.

## 6 CONCLUSION

Cette étude a permis de montrer que l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata* est un extrait qui peut se classer dans la catégorie 5 des produits chimiques c'est-à-dire un extrait non toxique. Cependant une thrombopénie et une leucopénie ont été observées. Au plan biochimique, les résultats ont mis en évidence une augmentation de la créatinémie et de la cholestérolémie chez les rats traités avec l'extrait éthanolique comparativement au témoin. Concernant l'histologie, les résultats ont indiqué une apoptose hépatique.

En somme cette étude a montré que l'extrait éthanolique des tiges de *M. acuminata*, à forte dose, pourrait présenter une hématotoxicité et une néphrotoxicité sérique bien que l'extrait soit classé parmi les produits presque pas toxiques. D'autres travaux méritent d'être menés afin d'approfondir son action sur les thrombocytes, les leucocytes, la créatinine et le cholestérol sanguin avant de montrer son caractère atoxique.

## REFERENCES

- [1] O. Benkhniq, L. Zidane, M. Fadli, H. Elyacoubi, A. Rochdi and A. Douira, Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksirî (Région du Gharb du Maroc). Acta Botanica Barcelona, n° 53, pp 191-216, 2011.
- [2] E. Adjanohoun, Etat d'évolution de l'ethno-pharmacopée Africaine. Bulletin médical de la pharmacopée, vol 4, n° 1, pp 59-63, 1990.
- [3] J. F. Kessy, Conservation and utilization of natural resources in the east Usambara Conventional views and local perspectives, p 168, 1998.
- [4] OMS, Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002–2005. Genève, WHO/EDM/TRM/2002. Vol 1, p 65, 2002.

- [5] J. R. S. Tabuti, S. S. Dhillon, K. A. Lye, Traditional medicine in Bulamogi country, Uganda: its practitioners, users and viability, *Journal of Ethnopharmacology*, n° 85, pp 119–129, 2003.
- [6] P. Zerbo, J. Millo-Rasolodimby, O. G. Nacoulma-Ouedraogo and Van Damme P, Contribution à la connaissance des plantes médicinales utilisées dans les soins infantiles en pays San, au Burkina Faso. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, n° 1, vol 3, pp 262-274, 2007.
- [7] O. Nacoulma-Ouédraogo, Plantes médicinales et pratiques médicales traditionnelles au Burkina Faso: cas du Plateau central. Thèse de Doctorat ès Sciences Naturelles, Université de Ouagadougou (Burkina-Faso), Fac. Sc. et Tech., 605 p, 1996.
- [8] M. Kamagaté, D. Bamba-Kamagaté, H. Dié-Kacou, L. Aké-Assi, J. C. Yavo, T. Daubret-Potey and F. Haramburu, Pharmacovigilance of medicinal plants: contribution of the herbalists in Abidjan. *International Journal of Phytopharmacology*, n° 6, vol 2, pp 66-75, 2015.
- [9] M. Gbogbo, O. H. A. N'Guessan, M. Koné, A. S. Ahoulou, T. F. Aboli, A. P. Yapo, Phytochemical screening and aphrodisiac effect of ethanolic extract of *Massularia acuminata* (G. Don) Bullock Ex Hoyl. (Rubiaceae) in male Wistar rats. *International Journal of Advanced Research*, n° 9 vol 9, pp 1-7, 2021.
- [10] L. Peyrin-Biroulet, H. Barraud, F. Petit-Laurent, D. Ancel, J. Watelel, L. Chone, H. Hudziak, M.A. Bigard and J. P. Bronowicki, Hépatotoxicité de la phytothérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, n° 28 vol 7, pp 540-550, 2004.
- [11] OMS, De l'OMS pour la médecine traditionnelle pour l'Afrique 2002-2005 WHO/EDM/TRM, 65p, 2002.
- [12] OCDE, Ligne directrice 452 de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, études de toxicité chronique, p 16, 2009.
- [13] OCDE, Ligne directrice 408 de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, étude de toxicité orale à dose répétée – rongeurs: 90 jours, p 10, 1998.
- [14] OCDE, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques: Toxicité orale aiguë - Méthode de l'ajustement des doses, p 29, 2008.
- [15] D. A. Marcus, O. O. Ayodeji, O. F. Kolade and J. A. Adetunji, Justifying the antidiabetic ethnomedicinal claim of *Massularia acuminata* through its antihyperglycaemic activity, *American Journal of Biomedical Science & Research*, n° 8 vol 2, 2020.
- [16] A. A. Adeneye, E. O. Agbaje, Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citrates* Stapf in rats. *J Ethnopharmacol*, n° 112, vol 3, pp 440-444, 2007.
- [17] T. L. Azame, F. E. Tembe, N. B. Njinkio and C. N. Fokunang, Screening phytochimique, activité cicatrisante et toxicité aiguë de la sève des racines de *Musanga cecropioides* et de l'extrait aqueux de la plante entière *Acmella caulirhiza* sur des rats de la souche Wistar health, *Science Discovery*, n° 21, vol 1, 2020.
- [18] M. Vauboudolle, Toxicologie, Sciences Mathématiques, Physiques et chimique. Editions Le Moniteur, Paris, p 1037, 2007.
- [19] A. Moignet, J. Donadieu, F. S., Fontbrune and T. Lamy. Les neutropénies chroniques et sévères de l'adulte. *Hématologie*, n° 18, vol 6, pp 339-353, 2012.
- [20] M. Fall, Recherche de l'activité antiparasitaire de trois plantes *Aphania senegalensis*, *Cassia Italica*, *Nauclea latifolia*, Thèse Pharmacie, Dakar, n°19, 2011.
- [21] K. Kaushansky, Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood*, n° 86 vol 2, pp 419-431, 1995.
- [22] A. D. P. Bidie, F. M. Adeoti, F. A. yapo, J. W. Tiekpa, J. D. N'guessan and J. A. Djaman, effet de l'extrait total aqueux de *Chrysophyllum perpulchrum* sur les paramètres hématologiques, biochimiques et la croissance pondérale des rats Wistar sains, *Rev. Ivoir. Sci. Technol.*, n° 28, pp 333-348, 2016.
- [23] A. Kumar, P. Sharmila, M. Vanithapappa, M. Sundararajan and P. Rajasekara, *Journal of Ethnopharmacology*, n° 92, pp 37- 40.
- [24] G. Banfi and M. Del Fabbro, Serum creatinine values in elite athletes competing in 8 different sports: comparison with sedentary people. *Clinical Chemistry*, n° 52, vol 2, pp 330-33, 2006.
- [25] R. Pariyani, I. I. Safinar, A. A. Azam, F. Abas, K. Shaari and M. R. Sulaiman, Phytochemical screening and acute oral toxicity study of Java tea leaf extracts, *BioMed Research International*, pp 1-9, 2015.
- [26] J-Y Scoazec, La mort des cellules hépatiques. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* n° 4, vol 1, pp 45-57, 1997.
- [27] B. L. Preston, T.W. Snell, T. L. Robertson, B. J. Dingmann, Use of freshwater rotifer *Brachionus calyciflorus* in screening assay for potential endocrine disruptors, *Environ Toxicol Chem.* n° 19 vol 12, pp 2923-2928, 2000.