

ÉTUDE DES TOXICITÉS AIGUE ET SUBAIGUË DU REMÈDE NATURE UTILISÉ DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Pierre MANDA^{1*}, Oya MANDA¹, Madeleine Obouo
VANGAH-MANDA², Ehoulé KROA³ et Sébastien Djédjé DANO¹

¹Laboratoire de Toxicologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Université Felix Houphouët Boigny, BPV 34 Abidjan, Cote d'Ivoire

²Centre National de Floristique, Abidjan, Cote d'Ivoire

³Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle,
Abidjan, Cote d'Ivoire

*Correspondance, e-mail : mandapierre@yahoo.fr

RÉSUMÉ

Dans le cadre de la valorisation des médicaments de la médecine traditionnelle une étude toxicologique a été menée sur " *Nature* ", remède utilisée dans le traitement du paludisme. L'expérimentation a été conduite suivant les protocoles OCDE 423 et 407 OCDE pour les tests de toxicité aiguë et subaiguë. Des prélèvements urinaires, sanguins et d'organes ont été effectués. Des paramètres hématologique et biochimique ont été évalués ainsi que des coupes histologiques sur les organes (foie, reins). Pour la toxicité aiguë, les signes cliniques tels que l'apathie, la somnolence, le déplacement difficile, les matières fécales humides ont été rapportés. Aucune mortalité n'a été enregistrée. La DL 50 est supérieure à 5000 mg / Kg. Pour la toxicité subaiguë, les signes cliniques sont marqués par les matières fécales pâteuses à partir de la deuxième semaine d'expérimentation, avec une régression pondérale variant de - 3,40 g à - 13,40 g. Une anémie avec diminution significative des taux moyens d'hémoglobine des lots traités, les autres paramètres : plaquettes, hématocrites, VGM et lymphocytes sont restés dans la normalité. Le traitement des rats par *Nature* a entraîné une diminution significative des taux moyens des transaminases. Les paramètres du profil lipidique (cholestérol total, de cholestérol HDL, triglycérides) n'ont pas subi de variation. L'histologie a mis en évidence une atrophie des cellules hépatiques et rénales. *Nature* possède une faible toxicité pour l'utilisateur dans les conditions de traitement prescrit.

Mots-clés : *Nature*, médicament traditionnel amélioré, toxicité aiguë, toxicité subaiguë.

ABSTRACT

Acute and subacute toxicity of *Nature*, a remedy used in malaria treatment

In the context of upgrading the value of traditional medicine, a toxicological study was carried out "*Nature*", used in the treatment of malaria. The experimentation was performed according to OECD 423 and OECD 407 guidelines. Urinary, blood and body organ samplings were taken. The hematological and biochemical parameters were assessed as well as histological sections on body organs (liver, kidneys). For the acute toxicity, clinical signs such as apathy, drowsiness, animals locomotion difficulty the first 3 hours and moist feces were recorded. No mortality was recorded during experimentation. The LD50 was higher than 5000 mg / Kg. For the subacute toxicity, clinical signs were observed through mushy feces from the second week of experimentation, with a weight decrease ranging from -3.4 g to -13.4 g. Anemia with a significant decrease in the mean rates of hemoglobin for treated groups, the other parameters such as platelets, hematocrits, HCV and lymphocytes remained in normal range. A significant decrease of the mean rates of transaminases was noticed in rats treated with *Nature*. The lipid profile (total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides) parameters did not change. The histological examination highlighted an atrophy of both hepatic and renal cells. *Nature* has a low toxicity for the consumer in the prescribed treatment conditions.

Keywords : *Nature, Improved Traditional Medicine, acute toxicity, subacute toxicity.*

I - INTRODUCTION

La médecine traditionnelle constitue une source majeure du patrimoine culturel en Afrique à laquelle la population, reste toujours attachée en matière de soins de santé primaire [1]. Les enquêtes de l'OMS ont montré que 80 % de la population africaine sont tributaires de la médecine traditionnelle pour leurs besoins de santé. De plus, des études menées dans plusieurs régions de la Côte d'Ivoire ont rapporté que plus de 90 % de la population ont recours à médecine traditionnelle pour leurs soins de santé primaire. Ainsi, pour aider au développement de la médecine traditionnelle, l'Etat ivoirien a instauré une collaboration entre la médecine traditionnelle et la médecine moderne. Cette collaboration a été traduite en priorité dans le Plan National de Développement Sanitaire (PNDS 1996 - 2005) par la création en 2000 d'un Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle (PNPMT). La mission assignée à ce programme est l'amélioration de la couverture

sanitaire nationale par l'une utilisation effective et efficiente de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles à travers la réglementation, la réhabilitation et l'organisation de ce secteur, afin d'aboutir à une véritable collaboration entre les acteurs des deux médecines. Pour atteindre cet objectif, il s'avère impérieux d'évaluer l'efficacité clinique, d'assurer la sécurité des plantes médicinales, de renforcer les connaissances et les performances des tradipraticiens et de garantir un suivi suffisant des patients. Un regain d'intérêt envers la médecine traditionnelle ces dernières années a permis d'approfondir l'analyse de son efficacité thérapeutique et surtout de son aspect toxicologique [2]. En effet, plusieurs études réalisées sur les traitements traditionnels à base de plantes ont fait état de problème de toxicité [3]. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation scientifique des médicaments la médecine traditionnelle avec pour but d'initier une étude toxicologique d'un médicament traditionnel à base de plantes baptisé " *Nature*". Cette solution traditionnelle est utilisée dans le traitement de diverses pathologies dont le paludisme. Fabriqué à Abidjan, *Nature* est commercialisée dans plusieurs villes en Côte d'Ivoire. Ce travail est fruit de la collaboration entre le laboratoire de toxicologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques et le programme national de promotion de la médecine traditionnelle (PNPMT).

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

II-1. Produit à administrer

Le produit à tester est de la solution soignante « *Nature* ». Cette solution est filtrée, puis lyophilisée. On obtient une poudre d'aspect brillant, de couleur marron foncée, d'odeur piquante et de saveur très amère. Le lyophilisât est conservé dans un flacon au congélateur à - 4°C pendant toute la durée de l'expérimentation.

II-2. Matériel animal

Les animaux de l'expérience sont des rats femelles de souche OFA de 8 à 15 semaines environ avec un poids moyen de 192 ± 35 g. Ces animaux ont subi 5 jours d'acclimatation avec accès libre à l'eau et à la nourriture *ad libitum*, la litière est renouvelée deux fois par semaine.

II-3. Toxicité aigue

L'expérimentation a été conduite suivant le protocole OCDE 423 [4]. Quatre niveaux de doses ont été testés : 50 - 300 - 2000 et 5000 mg / Kg (essai limite). Au total, 24 rats repartis en 4 lots de 6 rats ont servi à l'expérience. Les animaux sont mis à jeun pendant la nuit précédant

l'expérimentation (ils sont privés de nourriture). Les animaux sont pesés et puis la substance d'essai est administrée. L'administration est faite par gavage (voie intra-œsophagienne) à raison de 1 mL pour 100 g de poids corporel selon un processus séquentiel dans lequel trois animaux sont utilisés à chaque étape. La méthode rend possible d'exercer un jugement concernant la classification de la substance d'essai dans une classe de toxicité délimitée par des valeurs préalablement fixées de DL50. Les animaux traités sont observés pendant 14 jours à la recherche de signes d'intoxications aigüe.

II-4. Toxicité subaiguë

II-4-1. Traitement des animaux

Nous avons retenu comme dose faible, la dose thérapeutique du tradipraticien (un verre à bière par jour). Ainsi, La lyophilisation d'un verre à bière de volume de 125 mL de décocté de la solution « *Nature* » donne 110 mg de lyophilisât ; ce qui correspond à la dose journalière d'un homme de 60 Kg. La dose thérapeutique quotidienne est donc de 1,83 mg / Kg de poids corporel. Nous avons ainsi constitué au hasard 4 lots de 10 rats : le lot 1 (témoin), recevant de l'eau distillée tout le long de la durée de l'étude. Le lot 2 : les animaux de ce lot ont été traités par une dose de 1,83 mg / Kg de poids corporel / jour (la dose thérapeutique de tradipraticien). Le lot 3 a reçu une quotidienne de 18,30 mg / Kg de p.c. par jour. Le lot 4 a reçu une quotidienne de 183 mg / Kg de p.c. par jour. Le lyophilisat solubilisé dans de l'eau distillée est administré par gavage pendant quatre semaines successives (6jours sur 7) à la dose de 1 mL pour 100 g de poids corporel.

II-4-2. Prélèvement du sang, analyses biochimiques et hématologiques

A la fin de la durée du traitement, les rats ont été anesthésiés avec de l'étherdi-éthylique. Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez les rats anesthésiés par la ponction au niveau du sinus retro orbitaire. L'échantillon du sang est récupéré dans deux tubes, l'un contenant l'EDTA et l'autre l'héparine. Les tubes EDTA sont destinés aux analyses hématologiques. Les tubes héparinés sont centrifugés à 4000 rpm pendant 10 mn et le sérum obtenu est conservé à -20°C pour les analyses de biochimie sanguine.

II-4-2-1. Paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques pour la formule numérique sanguine sont : globules rouges (GR), globules blancs (GB), hématocrite, hémoglobine, plaquettes, volume globulaire moyen (VGM), Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

II-4-2-2. Paramètres biochimiques

Les paramètres sériques suivants : glucose, créatinine, cholestérol total, cholestérol HDL, triglycérides (TG), alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) ont été testés.

II-4-3. Analyses des urines

Les analyses des urines ont été conduites durant les deux derniers jours du traitement. Les animaux de chaque groupe ont été placés, individuellement, dans des cages à métabolisme avec un accès libre à l'eau seulement. Tout changement : densité, pH, taux de glucose, présence du sang, des protéines, des leucocytes et des cétones dans les urines, a été évalué en utilisant des bandelettes réactives d'analyse urinaire.

II-4-4. Coupes histologiques

Après le sacrifice des rats, les organes (cœur, foie, reins, poumons,) ont été prélevés, lavés avec de l'eau physiologique, et conservé dans le formol à 10 %. Un examen macroscopique des organes est effectué, avant leur fixation, pour noter tout changement de couleur ou de forme des organes. La réalisation des coupes histologiques incluant la déshydratation des tissus, l'inclusion et la coupe, est effectuée au niveau du Laboratoire d'Anatomie Pathologique (UFR Sciences Médicales). Les coupes sont colorées à l'hématoxyline-éosine

II-5. Analyses statistiques

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm la déviation standard (Moyenne \pm SD). Les résultats des différents tests sont analysés par le test-*t* de Student pour les comparaisons simples. Les valeurs de *p* inférieur à 0,05 ($p < 0,05$) sont considérées statistiquement significatives. La comparaison des moyennes et des variances est déterminée grâce au logiciel Sigma Plot version 11.0 et Graphpad Prism version 5.0.

III - RÉSULTATS

III-1. Toxicité aigüe de « Nature »

III-1-1. Signes cliniques d'intoxication

Les signes cliniques apparus chez les rats de chaque groupe ont été suivis continuellement pendant quatre heures après l'administration orale de *Nature*. Cette observation a été étendue le long de la durée d'étude de la toxicité

aiguë (14 jours), pour déceler les effets retardés de *Nature*. Dans les lots traités et particulièrement le lot 4 les signes suivant ont été observés : l'apathie, la somnolence, déplacement difficile des animaux pendant les 3 premières heures, les matières fécales humides. Les animaux ont retrouvés leur état normal 72 heures après l'administration. Aucune mortalité n'a été enregistrée au cours de l'expérimentation.

III-1-2. Évolution pondérale

Tous les animaux traités ont connu une évolution pondérale positive. L'évolution du poids des animaux pendant les 14 jours d'expérience est consignée dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Variation du poids moyen des animaux

Doses administrées mg / Kg	Poids moyens des animaux (g)		Variation (g)	Test t de student (5 %)
	J 0	J 14		
50	173,60 ± 27	180,90 ± 27	7,30	NS
300	193,15 ± 24	197,35 ± 18	4,20	NS
2000	202,65 ± 73	208,75 ± 18	6,10	NS
5000	197,20 ± 15	207,70 ± 10,60	10,50	NS

Il n'y a pas de différence significative entre les poids des animaux entre J₀ et J₁₄

III-2. Étude de la toxicité subaiguë

III-2-1. Examens cliniques

Les signes cliniques observés chez les animaux traités par les trois doses de *Nature* sont marqués par les matières fécales pâteuses à partir de la deuxième semaine d'expérimentation dans les lots 3 et 4. Aucune mortalité n'a été enregistrée.

III-2-2. Effet de *Nature* sur le poids corporel des animaux

Pendant toute la période de l'expérience, un suivi du poids corporel des animaux a été effectué chaque semaine. Les résultats sont consignés dans le **Tableau 2**. Dans le lot témoin, l'évolution est caractérisée une croissance régulière. D'un poids moyen de 120,20 ± 20 g à J₀ les animaux du lot témoin ont atteint un poids moyen de 156,80 ± 17 g, soit un gain de + 36,60 g à J₂₈. Par contre, tous les animaux des trois lots traités par *Nature* ont connu une régression pondérale avec une variation négative pour chaque lot. Ainsi, les pertes de poids sont respectivement de -3,40 g pour le lot 1 (dose 1,83 mg / Kg) à -13,40 g pour le lot 4 (dose de 183 mg / Kg). Cette régression est dose dépendante pour les trois lots traités

Tableau 2 : Évolution pondérale hebdomadaires des animaux

Lots	Dose (mg / Kg)	Poids des animaux (g)					Variation (g)
		Poids initial	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	
1		120,20 ± 20	116,10 ± 31	143,10 ± 21	148,20 ± 18	156,80 ± 17	+ 36,60
2	1,83	148,70 ± 17	140,70 ± 21	161,30 ± 17	141,30 ± 19	145,30 ± 20	- 3,40*
3	18,30	142,60 ± 25	136,50 ± 19	143,90 ± 20	140,50 ± 15	136,50 ± 22	- 6,10*
4	183	152,10 ± 22	146,20 ± 13	166,00 ± 15	154,66 ± 18	138,70 ± 12	- 13,40*

Les valeurs marquées d'asterix (*) sont significatives en comparaison au lot témoins.

III-2-3. Effet de Nature sur les paramètres hématologiques

L'examen hématologique effectué sur le sang des rats traités quotidiennement par *Nature* sur une période de 28 jours à différentes doses a montré quelques modifications au niveau de la lignée hématopoïèse. Les valeurs moyennes de globules blancs des 3 lots traités ont augmenté significativement par rapport au lot témoin. Les taux moyens d'hémoglobine des lots traités variaient de $11,33 \pm 1,70$ g / dL pour le lot 2 à $12,01 \pm 1,35$ g / L. Cette diminution est significative en comparaison à celui du lot témoin qui est de $15,20 \pm 3,30$ g/dL. Les autres paramètres : plaquettes, hématocrites, VGM et lymphocytes sont restés dans la normalité. Ces valeurs sont présentées dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Paramètres hématologiques

paramètres	Lot 1 (témoin)	Lot 2 (1,83 mg / Kg)	Lot 3 (18,3 mg / Kg)	Lot 4 (183 mg / Kg)
Globules rouges ($10^6 / \text{mm}^3$)	6,19 ± 0,05	6,90 ± 0,12	6,56 ± 0,06	6,28 ± 0,10
Globules blancs ($10^3 / \text{mm}^3$)	6,20 ± 0,31	12,03 ± 0,18*	11,28 ± 0,04*	10,17 ± 0,29*
Plaquettes ($10^3 / \text{mm}^3$)	775,67 ± 15,73	579,67 ± 5,61	767 ± 4,34	774,67 ± 7,09
Hémoglobine (g / dL)	15,20 ± 1,30	11,33 ± 1,70*	12,10 ± 1,35*	11,77 ± 0,50*
Hématocrite (%)	44,40 ± 1,30	50,97 ± 1,01	52,11 ± 0,09	44,93 ± 1,22
VGM (fi)	68,47 ± 3	73,77 ± 1,50 *	75,81 ± 6,40*	71,80 ± 3,80*
TCMH (pg)	22,17 ± 1,10	16,43 ± 1,13	21,6 ± 1,10	18,80 ± 0,98
Lymphocytes (%)	75,53	75,40	76,20	77,97

Les valeurs marquées d'asterix (*) sont significatives en comparaison au lot témoins.

III-2-4. Action de Nature sur les paramètres biochimiques

III-2-4-1. Action de Nature sur la fonction rénale

Au niveau sanguin : Les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction rénale sont présentés dans le **Tableau 3**. Les taux moyens de l'urée, de la créatinine des trois lots traités ne sont pas significativement différents de ceux des animaux témoins. Les valeurs de glucose sanguin variant $0,72 \pm 0,11$ pour le lot 4 à $0,75 \pm 0,10$ g / L pour le lot 2. Ces valeurs, bien qu'inférieures à celle du lot témoin ($0,80 \pm 0,08$ g / L) ne sont significativement différentes. *Au niveau urinaire* : à la fin du traitement, l'on a noté une diminution de la kaliurie : de $63,10 \pm 5$ mEq / L (lot 2) à $55,10 \pm 6,02$ mEq / L (lot 4). Cette diminution est dose dépendante. Cette réduction est également observée pour la natriurie dans les lots traités.

III-2-4-2. Action de Nature sur les enzymes hépatiques

Le traitement des rats par *Nature* a entraîné une diminution significative des taux moyens d'ALAT et d'ASAT. Cette diminution était dose dépendante pour les ALAT et a varié de $203,67 \pm 13$ UI / L (lot2) à $137,67 \pm 26$ UI / L (lot 4). Pour les ASAT les valeurs moyennes étaient de $290,33 \pm 16,50$ UI / L (lot 2) à 133 ± 13 UI / L (lot 3). La diminution des transaminases était significative pour les lots 3 et 4 traités.

III-2-4-3. Action de Nature sur le profil lipidique

L'administration orale de *Nature* n'a pas entraîné de modification significative ($P > 0,05$) des taux moyens de cholestérol total, de cholestérol HDL et de triglycérides comparativement au lot témoin. (**Tableau4**).

Tableau 4 : Biochimie sanguine et urinaire

	Lot 1(témoin)	Lot 2 (1,83 mg / Kg)	Lot 3 (18,30 mg / Kg)	Lot 4 (183 mg / Kg)
Paramètres sanguins				
Urée (g / L)	0,37 ± 0,03	0,29 ± 0,02	0,31 ± 0,11	0,41 ± 0,09
Créatinine (mg / L)	5,47 ± 1,06	4,21 ± 0,82	4,85 ± 0,60	8,01 ± 1,08
Glucose (g / L)	0,80 ± 0,08	0,75 ± 0,10	0,62 ± 0,09	0,72 ± 0,11
ALAT (U / L)	262 ± 24,20	203,67 ± 13*	144,67 ± 13,10*	137,67 ± 26 *
ASAT (U / L)	363,67 ± 14,90	290,33 ± 16,50*	133 ± 13*	158 ± 14,20*
Cholestérol (g / L)	0,63 ± 0,05	0,43 ± 0,04	0,54 ± 0,06	0,50 ± 0,03
Cholestérol HDL (g / L)	0,3 ± 0,04	0,21 ± 0,02	0,32 ± 0,01	0,3 ± 0,02
Triglycérides (g / L)	0,73 ± 0,01	0,69 ± 0,02	0,58 ± 0,12	0,64 ± 0,09
Indice d'atherogenicité	1,99 ± 0,04	2 ± 0,06	1,47 ± 0,02	1,67 ± 0,03
Paramètres urinaires				
K ⁺ × mEq / L	91 ± 5,60	63,10 ± 5	58,90 ± 7,10*	55,10 ± 6,02*
Na ⁺ × mEq / L	383,50 ± 10,70	79,50 ± 8,60*	215,90 ± 22*	101,50 ± 18,20*

Les valeurs marquées d'asterix (*) sont significatives en comparaison au lot témoins.

III-2-5. Histologie des organes des rats

Les coupes histologiques (**Figure 1**) des différents organes (rein et foie) des rats traités par différentes doses de Nature ont révélé les observations suivantes : Les organes des rats témoins (lot 15) ne présentent aucune particularité. Quant aux rats traités par Nature à la dose de 183 mg / kg (lot 4), l'histologie des tissus hépatiques a mis en évidence une atrophie des cellules. Quant aux tissus rénaux, l'on a noté une légère atrophie des tubes contournés proximaux et distaux et des glomérules et une congestion vasculaire dans l'interstitium.

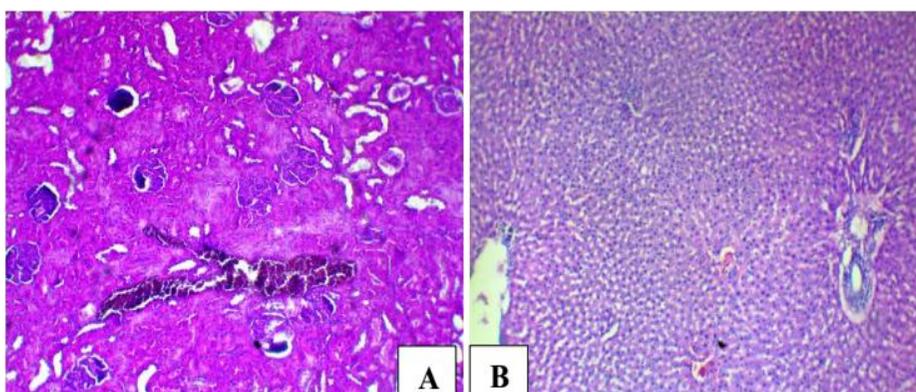


Figure 1 : Histologie des organes : A : rein ; B : foie

IV - DISCUSSION

IV-1. Toxicité aiguë

L'évaluation de la toxicité aiguë de *Nature* à consister à mesurer et enregistrer les différents effets adverses qui sont apparus après l'administration de la substance testée [5]. En effet, dans ce travail, les animaux qui ont reçu les doses supérieures à 2000 mg / Kg ont montré des changements de comportements et des signes d'intoxication plus ou moins graves (apathie, somnolence, déplacement difficile des animaux pendant les 3 premières heures et émission de matières fécales humides). Aucun cas de mortalité n'a été enregistré. A l'issue du test d'évaluation de la toxicité aiguë, la DL50 est estimée supérieur à 5000 mg / Kg par voie orale. Selon le Système de classification Globale Harmonisé (SGH), *Nature* peut être classé dans la catégorie des *produits non classés*. Le tradithérapeute conseille au patient adulte, de 60 Kg environ, un verre du décocté, une fois par jour. Dans les applications de cette recette médicamenteuse, la dose usuelle recommandée est alors de 1,83 mg / Kg. p.c. par voie orale. La dose maximale tolérée (2000 mg / Kg p.c. / vo) est largement supérieure à la dose quotidienne (1,83 mg / Kg p.c. / vo) recommandée par le tradithérapeute. Cela confirme l'idée de [6], selon laquelle la DMT est supérieure aux doses nécessaires pour avoir des effets pharmacologiques. Ainsi, grâce à sa DMT de 2000 mg / Kg p.c. / vo, l'extrait lyophilisé de *Nature* offre une marge de sécurité appréciable. Ceci nous rassure quant à l'utilisation du phytomédicament prescrit par le tradithérapeute. En effet, dans les conditions d'utilisation traditionnelle, il est quasiment impossible d'atteindre la dose de 2000 mg / Kg p.c. par voie orale. *Nature* prescrite à la dose quotidienne de 1,83 mg / Kg p.c. par voie orale, ne pourrait être toxique.

IV-2. Toxicité subaiguë

Le suivi de l'évolution pondérale a montré la présence d'une perte significative en poids ($p < 0,05$) chez les animaux traités comparativement aux témoins (**Tableau 2**). Pareillement, d'autres auteurs ont montré aussi l'effet de l'administration orale des extraits des plantes médicinales sur le poids corporel des animaux [7, 8]. Le changement du poids est utilisé comme un indicateur général des effets indésirables des composés chimiques [9]. Ainsi, la perte du poids est corrélée à l'état physiologique de l'animal et peut être expliquée, non seulement par l'anorexie [10], mais aussi par l'altération du métabolisme des animaux [11]. Dans notre cas, les animaux des lots traités ont tous subi une déshydratation objectivée par les matières fécales humides. Le système hématopoïétique est l'un des cibles les plus sensibles aux substances toxiques. Il représente un marqueur important de l'état

physiologique et pathologique de l'homme et l'animal [11, 12]. C'est pour cela, que tout changement dans les paramètres hématologiques a une valeur prédictive pour l'intoxication humaine, lorsque les données sont traduites à partir des études réalisées sur des animaux [7, 13]. Dans la présente étude, une diminution des taux moyens d'hémoglobine et une élévation des globules blancs ont été rapportés. La diminution de l'hémoglobine, indique la présence d'une anémie. Celle-ci peut être expliquée par une action de *Nature* sur la synthèse de l'hémoglobine et / ou par l'hémolyse des globules rouges [14]. En outre, l'élévation du taux des globules blancs chez les rats traités indique directement un renforcement du système immunitaire [14]. Ceci suggère que *Nature* renferme des substances bioactives qui ont un pouvoir amplificateur de la réponse immunitaire en augmentant le taux des globules blancs : le premier niveau défensif de l'organisme [15]. Le foie est le siège principal de la détoxification des substances naturelles [16]. De ce fait, une étude de la fonction hépatique peut donc s'avérer utile dans l'évaluation des effets toxiques des plantes médicinales sur le foie.

Les transaminases (ALAT et ASAT) sont les principaux enzymes pour évaluer l'état de la fonction hépatique [17]. En général, l'ASAT et l'ALAT sont des enzymes d'origine mitochondriale et cytoplasmique. En effet ; toute nécrose cellulaire, destruction du parenchyme hépatique ou une augmentation de la perméabilité membranaire des hépatocytes entraîne l'écoulement de ces enzymes dans la circulation sanguine et donc l'augmentation de leurs taux sériques [18 - 21]. Le traitement subaigu des rats à différentes doses a entraîné une diminution des taux sériques des transaminases (ASAT et ALAT). Cette réduction est significative et dose dépendante pour les ALAT. Et liée à l'atrophie des cellules hépatiques révélées par les coupes histologiques. Le bilan rénal sert à dépister un éventuel dysfonctionnement du rein. Il comprend en première approche quelques examens biochimiques : urée, créatinine, glucose et les électrolytes [22]. En effet, ces paramètres ont des valeurs élevées en cas d'altération du mécanisme de la filtration rénale [23, 24]. *Nature* a été sans effet sur les taux moyens d'urée, de créatinine et de glucose. Les valeurs de ces paramètres biochimiques sont restées dans les intervalles de normalités et n'ont pas subi de grandes variations par rapport aux témoins.

V - CONCLUSION

Nature est un médicament traditionnel commercialisé pour ses propriétés antipaludiques. L'étude toxicologique de ce phytomédicament a mis en évidence les propriétés suivantes : Au niveau de la toxicité aigüe : des signes cliniques caractérisés par l'apathie, la somnolence, le déplacement difficile des animaux pendant les 3 premières heures et l'émission de matières fécales

humides. Une DL50 supérieure à 5000 mg / Kg et un classement en catégorie non classé du système SGH. Au niveau de la toxicité subaiguë : l'on a noté une régression significative du poids des animaux. Les paramètres hématologiques et biochimiques ont mis en évidence une anémie et une réduction des transaminases. L'histologie des organes a révélé une légère atrophie des tubes contournés proximaux et distaux et des glomérules et une congestion vasculaire dans l'interstitium. Nature possède une faible toxicité pour l'usager dans les conditions de traitement prescrit.

RÉFÉRENCES

- [1] - Union Africaine. Plan d'action de la décennie de la médecine traditionnelle (2001 - 2010). Mise en œuvre de la décision AHG / DEC.164 (XXXVII) de la conférence des chefs d'état et de gouvernement tenue à Lusaka. Consultable à l'URL : http://www.antimalariaomd.org/doc/documents/PA_DecennieMedecine-Traditionnelle_2001-2010
- [2] - PETER A. G. M. DE SMET, An introduction to herbal pharmacoepidemiology. *Journal of Ethnopharmacology*, 38 (1993) 189 - 195, [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(93\)90016-X](https://doi.org/10.1016/0378-8741(93)90016-X)
- [3] - Organisation mondiale de la Santé Genève, Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle, (2000) 79 p.
- [4] - OCDE. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : Toxicité orale aiguë - Méthode par classe de toxicité aiguë, N° 423, (2001)
- [5] - G. A. LEBLANC, Acute toxicity. In : A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. *John Wiley & Sons. Inc* (Hoboken, New Jersey), (2010) 125 - 236
- [6] - J. C. ABO, Effet pharmacologique d'un extrait aqueux de *Mareya micrantha* (Euphorbiaceae) sur l'activité cardio-vasculaire de mammifère. Thèse de Doctorat de 3e Cycle, Université Nationale de Côte d'Ivoire, F.A.S.T. d'Abidjan, (1996) 144 p.
- [7] - H. RHIOUANI, J. EL-HILALY, Z. H. ISRAILI, & B. Lyoussi,. Acute and sub-chronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniaria glabra* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 118 (2008) 378 - 386
- [8] - H. LAKMICHI, F. Z. BAKHTAOUI, C. A. GADHI, A. EZOUBEIRI, Y. EL-JAHIRI, A. EL-MANSOURI, I. ZRARA, & K. LOUTFI, Toxicity Profile of the Aqueous Ethanol Root Extract of *Corrigiola telephiifolia* Pourr. (Caryophyllaceae) in Rodents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, (2011) 1 - 10
- [9] - J. EL HILALY, Z. H. ISRAILI & B. LYOUSSI, Acute and chronic toxicological studies of *Ajuga iva* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 91 (2004) 43 - 50

- [10] - H. A. BETTI, H. A. BETTI, A. C. STEIN, E. DALLEGRAVE, A. T. BARTH WOUTERS, T. T. NEGRÃO WATANABE, D. DRIEMEIER, A. BUFFON, & M. S. KUZE RATES, Acute and repeated-doses (28 days) toxicity study of *Hypericum polyanthemum* Klotzsch ex Reichardt (Guttiferare) in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 50 (2012) 2349 – 2355, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.012>
- [11] - J. T. MUKINDA & J. A. SYCE, Acute and chronic toxicity of the aqueous extract of *Artemisia afra* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 112 (2007) 138 - 144
- [12] - X. LI, Y. LUO, L. WANG, Y. LI, Y. SHI, Y. CUI, & M. XUE., Acute and subacute toxicity of ethanol extracts from *Salvia przewalskii* Maxim in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 131 (2010) 110 - 115
- [13] - H. Olson, G. Betton, D. Robinson, K. Thomas, A. Monroe, G. Kolaja, P. Lilly, J. Sanders, G. Sipes, W. Bracken, M. Dorato, K. Van Deun, P. Smith, B. Berger & A. Heller, Concordance of the Toxicity of Pharmaceuticals in Humans and in Animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 32 (2000) 56 - 67
- [14] - A. T. HARIRI, S. A. MOALLEM, M. MAHMOUDI, & H. HOSSEINZADEH, The effect of crocin and safranal, constituents of saffron, against subacute effect of diazinon on hematological and genotoxicity indices in rats. *Phytomedicine*, 18 (2011) 499 - 504
- [15] - A. D. ATSAMO, T. B. NGUELEFACK, J. Y. DATTÉ & A. KAMANYI, Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 134 (2011) 697 - 702
- [16] - F. X. REICHL, Guide pratique de toxicologie. 2nd ed. *DeBoeck & Larcier* (Bruxelles), (2004) 4 - 16
- [17] - A. D. WALLACE & S. A. MEYER, Hepatotoxicity. In : A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. *John Wiley & Sons. Inc* (Hoboken, New Jersey), (2010) 277 - 290
- [18] - A. A. ADENEYE, O. P. AJAGBONNA, T. I. ADELEKE & S. O. BELLO, Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous extract of *Musanga cecropioides* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 105 (2006) 374 - 379
- [19] - J. Jodynis-Liebert, M. Nowicki, M. Murias, T. Adamska, M. Ewertowska, M. Kujawska, H. Piotrowska, A. Konwerska, D. Ostalska-Nowicka, & J. Pernak, Cytotoxicity, acute and subchronic toxicity of ionic liquid, iddecyldimethylammonium saccharinate, in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57 (2 - 3) (2010) 266 - 273, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.03.006>
- [20] - R. I. MOJIRAYO., In vivo anti-plasmodial activity and histopathological analysis of water and ethanol extracts of a polyherbal antimalarial recipe. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 9 (6) (2017) 87 - 100, DOI: 10.5897/JPP2017.0449
- [21] - K. KUSHAL, S. SABEENA, K. ASHISH, Acute and sub-acute toxicological evaluation of lyophilized *Nymphaea x rubra* Roxb. ex Andrews rhizome extract. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88 (2017) 12 - 21

- [22] - J. TIMBRELL, Principles of biochemical toxicology. 3rd ed. *Taylor & Francis. Inc* (London), (2000)1 - 390
- [23] - K. M. WASSAN, S. NAJATI, J. WONG, M. KWONG,. Assessing plasma lipid levels, body weight and renal toxicity following chronic oral administration of a water soluble phytostanol compound FM-VP4, to gerbits. *J Pharm Sci*, 4 (3) (2001) 228 - 234
- [24] - T. MOHSEN, N. O. SEYED, A. ZATOLLAH, Sub-chronic oral toxicity of *Cuminum cyminum* L.'s essential oil in female Wistar rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88 (2017) 138 - 143