



Evaluation de la toxicité d'un extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* (Baillie) Urban (Humiriaceae) chez les rongeurs, une plante utilisée dans le traitement de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire

Mama KONE¹, Nahounou Mathieu BLEYERE¹, Angoué Paul YAPO^{1*},
Madeleine Obouo VANGAH¹ et Ehouan Etienne EHILE¹

¹ Laboratoire de Physiologie, Pharmacologie et Pharmacopée ; UFR-SN, Université d'Abobo-Adjamé.

*Auteur correspondant, E-mail : angoue_yapo@yahoo.fr, Tel : (00225) 05 50 10 88, Fax : (225) 20 30 43 00

RESUME

Sacoglottis gabonensis est une plante médicinale qui est utilisée dans le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. En vue d'établir l'innocuité de ce traitement, des tests de toxicité aiguë et subaiguë ont été réalisés. A cet effet, la DL₅₀ a été déterminée chez la souris, ainsi que les paramètres hématologiques et biochimiques après administration répétée des doses de 3,5 ; 35 et 350 mg/kg de pc de l'extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* à des rats pendant 28 jours. La DL₅₀ obtenue a été supérieure à 5000 mg/kg de pc et l'extrait aqueux a été sans effet sur la plupart des paramètres sanguins dosés. Ces études ont révélé que l'extrait total aqueux de *Sacoglottis gabonensis* est atoxique à toutes les doses testées.

© 2009 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés : *Sacoglottis gabonensis*, Ulcère de Buruli, Innocuité, DL₅₀, Paramètres sanguins.

INTRODUCTION

L'ulcère de Buruli est une infection cutanée chronique et invalidante causée par *Mycobacterium ulcerans*. Cette pathologie est présente surtout dans les zones rurales tropicales à climat chaud et humide (Portaels et al., 2001). Les modifications de l'environnement semblent avoir un impact dans la résurgence de cette maladie en Afrique occidentale (Josse et al., 2004). En Côte d'Ivoire, l'ulcère de Buruli est devenu en un temps record, un problème majeur de santé publique. En effet, avec 25.617 cas cumulés de 1978 à 2006, la Côte d'Ivoire se classe première des pays les plus endémiques (PNLUB 2007).

Malgré les progrès observés dans la prise en charge médicale (OMS, 2005),

l'arsenal thérapeutique de l'ulcère de Buruli est limité. En effet, la chirurgie réparatrice avec son coût élevé et ses nombreuses rechutes (16 à 28%), demeure encore le traitement de référence surtout pour les formes ulcérales (Kanga et al., 2003). L'antibiothérapie qui consiste à administrer la rifampicine et la streptomycine, est handicapée par des contraintes pour les patients à suivre des injections répétées prolongées de streptomycine pendant 8 semaines au moins et par des difficultés de sa mise en application dans les situations médicales précaires de nos zones de santé rurales (Kibadi, 2007). C'est pourquoi, il s'est avéré nécessaire d'explorer d'autres voies telles que la médecine traditionnelle pour rechercher de nouvelles substances anti-

© 2009 International Formulae Group. All rights reserved.

mycobactériennes spécifiques dont l'administration serait plus simple et culturellement acceptée. Pour ce faire, nous avons mené des enquêtes ethnobotaniques qui ont abouti à la découverte d'une recette thérapeutique à base de plante médicinale employée dans certaines régions de la Côte d'Ivoire (Vangah et al., 1999). Il s'agit de *Sacoglottis gabonensis*, un arbre de 25 m ou plus de hauteur des forêts denses humides (Aké-Assi, 2001).

Le traitement consiste à utiliser d'une part, le décocté des écorces de tige de *Sacoglottis gabonensis* en boisson et pour désinfecter l'ulcère ; d'autre part, à recouvrir l'ulcère avec la poudre fine des écorces de tige lors du pansement (Vangah et al., 2000).

L'évaluation d'un extrait aqueux de cette plante sur la croissance *in vitro* de *Mycobacterium ulcerans* a donné des résultats prometteurs (Koné et al., 2007). En vue donc de recommander l'usage de cette recette traditionnelle comme un moyen alternatif dans la prise en charge de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire, nous avons réalisé l'étude phytochimique d'un extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* et procédé à des tests de toxicité aiguë et subaiguë chez des rongeurs pour évaluer son innocuité.

MATERIEL ET METHODES

Matériel végétal

Les écorces de tige de *Sacoglottis gabonensis* ont été prélevées en janvier 2004 à Inkrakon, dans la région d'Alépé, située à environ 45 km du district d'Abidjan. Un échantillon est déposé à l'herbier du Centre National de Floristique d'Abidjan (Côte d'Ivoire) sous le numéro 131.

Matériel animal

Des souris femelles SWISS (19 – 25 g), nullipares et non gravides, âgées de 12 semaines et des rats Wistar (78 – 126 g), âgés de 6 à 8 semaines étaient respectivement utilisés pour les tests de toxicité aiguë et subaiguë par voie orale. Les souris provenaient de l'animalerie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et les rats de fermes

privées. Les animaux ont été acclimatés au moins 5 jours avant le début de l'expérience, à une température de 20 à 22 °C, à 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Ils ont été nourris avec les granulés de la FACI® et ont eu à disposition, de l'eau de robinet sans discontinuité dans des biberons.

Préparation de l'extrait total aqueux de *Sacoglottis gabonensis*

L'extraction a été réalisée selon la méthode développée par Koné (2009). Les écorces récoltées ont été séchées au laboratoire sur la paille, à la température ambiante (25 °C) pendant 3 semaines, puis réduites en poudre fine à l'aide du broyeur (ORTO-ALRESA). Un (1) kg de poudre d'écorces de tige séchées a été mis dans 5 L d'eau distillée et porté à ébullition à 100 °C pendant 30 minutes. Le décocté a été filtré sur du coton hydrophile et du papier filtre Whatman, puis lyophilisé. La méthode a permis d'obtenir 73,4 g de lyophilisat qui ont été ensuite conservés au réfrigérateur à 8 °C jusqu'à utilisation.

Etude phytochimique

Le tri-phytochimique a été effectué sur les extraits aqueux, étherique et méthanolique selon les méthodes utilisées par Belemtougri et al. (2006). Deux (2) g de lyophilisat ont été dissous dans 50 mL d'eau distillée pour constituer l'extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis*. Vingt (20) g de poudre d'écorces séchées ont été extraites successivement par 60 mL d'éther de pétrole et par 60 mL de méthanol. A partir de ces extraits, les stérols et les polyterpènes ont été caractérisés par la réaction de Libermann, les flavonoïdes par la réaction à la cyanidine, les tanins catéchiques par le réactif de Stiasny et les alcaloïdes par les réactifs de Dragendorff et de Bouchardat.

Toxicité aiguë

La détermination de la DL₅₀ a été menée chez les souris en utilisant l'essai limite à 5000 mg/kg de poids corporel (pc) de la méthode de « l'ajustement des doses » du

protocole 425 de l'OCDE (OCDE, 2006). L'essai limite à 5000 mg/kg de pc a été réalisé après l'essai préliminaire à 2000 mg/kg de pc. La dose de 5000 mg/kg de pc correspondait à un extrait aqueux de 250 mg/ml qui a eu un pH compris entre 3,54 et 3,57.

Avant l'administration de l'extrait aqueux, 1 souris a été privée de nourriture mais alimentée en eau pendant 3 heures, puis pesée. A l'aide d'une canule, l'extrait a été administré en une seule dose à raison de 2 ml/100 g de pc.

Après administration, l'animal a toujours été privé de nourriture pendant 1 heure. Trois (3) animaux ont été traités 1 à 1 à des intervalles de 48 heures et ont été observés pendant 14 jours.

Toxicité subaiguë

Elle a été déterminée à partir de la ligne directrice 407 de l'OCDE (OCDE, 1995). Les rats ont été répartis au hasard dans des cages en 4 lots de 10 dont 5 mâles et 5 femelles par lot. Le lot I correspondant au lot témoin, a reçu de l'eau distillée, tandis que les 3 autres lots ont reçu respectivement par voie orale 3,5 ; 35 et 350 mg/kg de pc d'extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* pendant 28 jours. La dose de 3,5 mg/kg de pc correspondait à la dose du tradipraticien. Le volume de solution administré quotidiennement en une seule prise a été de 2 ml/100 g de pc. Durant les 4 semaines d'étude, les signes cliniques et de toxicité ont été observés journalièrement chez tous les animaux, avant, immédiatement après et 3 heures après administration de la solution. La consommation en eau a été déterminée quotidiennement et la pesée a été effectuée chaque semaine.

Prélèvement des échantillons d'urine et de sang

A la fin de chaque semaine, les animaux ont été placés individuellement dans des cages à métabolisme de 6 heures du soir à 6 heures du matin ; sans nourriture mais avec de l'eau à volonté et les urines ont été recueillies dans des flacons. Après leur retrait

des cages à métabolisme, les animaux ont été anesthésiés avec l'éther et le sang a été prélevé au niveau du sinus rétro orbitaire à l'aide d'une pipette pasteur stérile, puis réparti dans un tube sec et un tube contenant l'anticoagulant éthylène diamine tétra acétique acide (EDTA).

Analyses hématologiques et biochimiques

A partir du sang contenu dans le tube EDTA, La numération globulaire et les constantes érythrocytaires ont été déterminés à l'aide de l'automate Sysmex-Poch 100 i.

Le sang des tubes secs a été centrifugé à 3000 trs/mn pendant 5 min. Les paramètres biochimiques ont été dosés sur le sérum obtenu grâce à l'automate Humanlyser 2000. Les transaminases glutamiques oxaloacétique et pyruvique (TGO et TGP) ont été dosées selon la méthode cinétique (Gella et al., 1985), tandis que l'urée, la créatinine (Kroll et al., 1987), le cholestérol, les triglycérides (Fossati et Prencipe, 1982) et les protides totaux ont été déterminés par la méthode colorimétrique. Cette méthode colorimétrique a également été utilisée pour le dosage des différents éléments de l'ionogramme (magnésium, calcium, chlore), à l'exception du sodium et du potassium qui ont été mesurés au spectrophotomètre de flamme Hospitex Screen. Tous ces dosages ont été effectués à l'aide des kits BioSystems, Espagne. La glycémie a été déterminée au cours du prélèvement sur le sang total, à l'aide du glucomètre de marque GLAB, selon la méthode au glucose oxydase (Tietz, 1987). Les paramètres biochimiques urinaires (glucose, protéines, corps cétoniques, hématurie et pH) ont été déterminés à l'aide des bandelettes URINALYSIS qui ont été plongées dans les urines et la lecture a été faite au bout de 1min. A chaque coloration correspondait un taux indiqué sur la boîte des bandelettes.

Analyse statistique

Les valeurs ont été présentées sous la forme de la $M \pm ESM$ (Erreur standard sur la moyenne). L'exploitation des résultats a été

effectuée par le test « t » de Student avec comme test post-hoc celui de Tukey-Kramer à l'aide du logiciel Graphpad in Sat. La différence a été considérée statistiquement significative pour un niveau de probabilité p inférieur à 0,05.

RESULTATS

Les différents groupes chimiques présents dans les différents extraits de *Sacoglottis gabonensis* ont été résumés dans le tableau 1.

Les résultats de la caractérisation phytochimique ont révélé que l'extrait aqueux utilisé pour les tests de toxicité contenait des stérols, des polyterpènes, des polyphénols, des flavonoïdes, des tanins catéchiques, des saponosides et des alcaloïdes (Tableau 1).

En ce qui concerne les résultats de l'étude sur la toxicité aiguë, nous n'avons noté aucun signe de toxicité après l'administration des doses de 2000 et 5000 mg/kg de poids corporel (pc) de l'extrait total aqueux de *Sacoglottis gabonensis*. Tous les animaux ont survécu à l'issue des 14 jours d'observation, ce qui implique que la DL_{50} est supérieure à 5000 mg/kg de pc.

Au niveau de la toxicité subaiguë, il n'y a eu aucun changement au niveau de la nature des selles, des urines, ni encore moins, des modifications de l'aspect général des rats (pilosité, peau, état des yeux, des oreilles et de la bouche). Les animaux n'ont pas fait de diarrhée, ni d'hématurie, ni de mouvements non coordonnés, ni de détresses respiratoires durant la période d'étude. Tous les animaux soumis à l'expérience ont eu un gain en poids, pendant toute la durée de l'étude. Cependant, ce gain n'a pas statistiquement été différent ($p > 0,05$), aussi bien pour les animaux du lot témoin que ceux des lots traités. Les volumes d'eau consommé et urinaire des animaux du lot témoin et des lots traités, n'ont pas été statistiquement différents ($p > 0,05$).

Les résultats présentés dans les tableaux 2 et 3, ont montré au niveau de l'hémogramme que l'extrait aqueux a été sans effet significatif sur les éléments figurés du sang dans leur majorité. Les paramètres

plasmatiques tels que l'urée et la créatinine n'ont pas varié significativement ($p > 0,05$), de même que les transaminases (transaminases glutamiques oxaloacétique et pyruvique) (Tableau 4). Les taux de glucose et de protéides totaux n'ont pas été perturbés ($p > 0,05$). Les variations des triglycérides et du cholestérol total n'ont pas également été significatifs (Tableau 4). L'administration de l'extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* n'a pas modifié l'ionogramme des animaux traités et témoins ($p > 0,05$) (Tableau 5). Une absence de glucose, de corps cétoniques et de cellules sanguines a été relevée dans les urines de tous les animaux et le pH urinaire a été compris entre 7 et 7,5.

DISCUSSION

L'étude phytochimique a révélé la présence d'alcaloïdes dans les extraits aqueux et méthanoliques de *Sacoglottis gabonensis*, contrairement aux seuls travaux menés jusqu'à ce jour par Ogan (1971) et repris par Bouquet et Debray (1974). Ces derniers auteurs ont indiqué en plus des alcaloïdes, une absence de quinones, de flavonoïdes et de stérols. Il existe donc, une différence entre nos résultats et ceux de ces auteurs au niveau des grands groupes chimiques de *Sacoglottis gabonensis*.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette différence. En effet, selon Sofowora (1996), la composition d'une plante en métabolites secondaires varie en fonction de la situation géographique, de l'organe prélevé, de la période, du moment de prélèvement et des conditions de stockage. Selon cet auteur, ces métabolites secondaires sont responsables des propriétés bioactives des plantes. Les travaux effectués Kamanzi (2002) ont montré que certaines plantes n'ont une activité antibactérienne que lorsqu'elles contiennent des flavonoïdes, des tanins catéchiques, des saponosides et des alcaloïdes. Ces mêmes métabolites ont été mis en évidence dans notre extrait

Tableau 1 : Groupes chimiques présents dans les différents extraits de *S. gabonensis*.

Groupes chimiques	Extraits		
	Extrait total aqueux	Ether de pétrole	Méthanol
Stérols + polyterpènes	+	+	+
Polyphénols	+	+	+
Flavonoïdes	+	-	+
Tanins galliques	-	-	-
Tanins catéchique	+	-	-
Quinones	-	-	-
Saponosides	+	ND	ND
Alcaloïdes	+	-	+

- : absence ; + : présence ; ND : non déterminé ; *S. gabonensis* : *Sacoglottis gabonensis*

Tableau 2 : Effet de l'extrait total aqueux de *S. gabonensis* sur les éléments figurés du sang en fonction du temps.

	Doses (mg/kg de pc)	Temps (semaines)			
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
Erythrocytes (10 ⁶ /mm ³) (NS)	0	5,48±0,2	6,58±0,12	7,44±0,2	6,89±0,42
	3,5	5,75±0,26	6,9±0,44	6,55±0,37	6,44±0,38
	35	5,51±0,1	6,3±0,26	7,38±0,28	6,69±0,28
	350	5,63±0,3	7,06±0,19	6,9±0,25	6,59±0,24
Leucocytes (10 ³ /mm ³) (NS)	0	7,02±0,43	10,96±0,85	11,37±0,84	11,08±1,01
	3,5	8,8±0,64	11,69±1,08	11,6±0,83	12,41±1,13
	35	8,71±0,72	10,95±0,84	10,09±0,49	10,05±1,04
	350	8,38±0,66	10,33±0,75	8,83±0,99	9,61±1,15
Thrombocytes (10 ³ /mm ³)	0	464,25±56,09	727,85±88,55	601,37±70,5	523,25±71,07
	3,5	532,12±64,11	857,75±108,75	1194,71±112,39**	1127±46,64**
	35	658,7±65,12	860,66±87,39	1300±59,7***	1236,28±124,91***
	350	527,33±62,43	805,16±57,64	1130,57±120,31**	1185,33±129,73**

** = différence statistique significative (p < 0,01) ; *** = différence statistique hautement significative (p < 0,001) ; NS = différence statistique non significative ; m ± esm = moyenne ± erreur standard sur la moyenne, n = 10 ; S₁, S₂, S₃, S₄ = première, deuxième, troisième et quatrième semaines d'étude ; *S. gabonensis* : *Sacoglottis gabonensis*.

Tableau 3 : Effet de l'extrait total aqueux de *S. gabonensis* sur les paramètres érythrocytaire et la formule leucocytaire en fonction du temps.

	Doses (mg/kg de pc)	Temps (semaines)			
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
Hémoglobine (g/dl) (NS)	0	13,65±0,61	12,31±0,27	14,07±0,52	14,26±0,56
	3,5	14,1±0,4	13,23±0,66	13,73±0,39	13,65±0,43
	35	13,37±0,21	12,68±0,36	14,05±0,38	13,64±0,39
	350	13,49±0,44	13,18±0,22	13,51±0,51	13,55±0,52
Hématocrite (%) (NS)	0	43,15±2,12	37,01±0,82	42,5±1,69	42,35±1,2
	3,5	42,57±1,02	39,45±2,28	39,72±1,51	40,45±1,47
	35	42,24±1,45	38,8±1,37	43,29±1,19	37,75±1,7
	350	42,56±1,86	38,4±1,32	39,53±1,13	39,58±1,34
VGM (μ ³) (NS)	0	52,12±0,7	55,25±0,82	53,33±0,86	58,11±1,72
	3,5	51,62±0,28	56±0,89	53,62±0,89	58±0,77
	35	52,33±0,41	54,28±1,04	56±0,94	56,55±0,89
	350	51,55±0,79	54,11±1,04	53,25±1,15	56,25±1,23
TCMH (pg) (NS)	0	17,62±0,3	19,03±0,87	18,03±0,56	18,82±0,69
	3,5	16,96±0,27	18,61±0,3	19,6±0,9	19,55±0,29
	35	17,17±0,21	18,63±0,31	19,86±0,67	19,32±0,38
	350	16,85±0,22	18,11±0,45	19,08±0,6	19,84±0,51
CCMH (%) (NS)	0	32,81±0,34	31,95±0,22	31,77±0,38	33,12±0,59
	3,5	32,83±0,44	32,73±0,45	33,63±0,74	33,47±0,33
	35	32,97±0,6	33,11±0,29	33,77±0,89	33,5±0,29
	350	32,76±0,3	32,66±0,3	32,47±0,45	33,4±0,42
Neutrophiles (%) (NS)	0	19,12±2,91	18,12±1,84	18,22±2,46	20,75±1,9
	3,5	18,5±2,27	20,3±2,28	21,75±3,33	19±1,6
	35	17,5±1,93	20,57±3,19	21,1±2	20,62±2,98
	350	17,87±1,02	19,55±2,36	18,16±1,67	19,33±1,57
Lymphocytes (%) (NS)	0	74±1,16	72,11±2,27	72,5±3,5	66,88±2,32
	3,5	72,85±2,31	71,11±1,97	62,5±3,34	65,87±2,2
	35	70,44±3,55	71,16±2,31	69,62±2,32	68,28±1,67
	350	73,77±1,82	71,33±2,39	71,33±2,08	70,28±2,05
Monocytes (%) (NS)	0	7,4±0,49	8,22±0,49	9,57±1,24	12,33±0,7
	3,5	8,2±0,67	7,42±0,16	10±1,2	14±0,98
	35	9,2±0,8	8,11±0,51	10,3±0,7	11,5±1,09
	350	7,9±0,87	7,33±0,5	10,71±0,72	12,85±1,11
Eosinophiles (%) (NS)	0	2,4±0,16	2,44±0,16	2,55±0,22	2,22±0,13
	3,5	2,4±0,16	2,2±0,13	2,33±0,15	2,12±0,11
	35	2,4±0,16	2,55±0,22	2,3±0,21	2,4±0,22
	350	2,4±0,16	2,22±0,13	2,25±0,14	2,14±0,11

NS = différence statistique non significative; m ± esm = moyenne ± erreur standard sur la moyenne, n = 10 ; VGM = volume globulaire moyen ; TCMH = teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; CCMH = concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; S₁, S₂, S₃, S₄ = première, deuxième, troisième et quatrième semaines d'étude ; *S. gabonensis* : *Sacoglottis gabonensis*.

Tableau 4 : Effet de l'extrait total aqueux de *S. gabonensis* sur les paramètres biochimiques sanguins en fonction du temps.

	Doses (mg/kg de pc)	Temps (semaines)			
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
Urée (g/l) (NS)	0	0,27±0,05	0,44±0,06	0,33±0,07	0,35±0,05
	3,5	0,24±0,02	0,47±0,07	0,37±0,04	0,24±0,02
	35	0,25±0,02	0,5±0,05	0,32±0,07	0,25±0,02
	350	0,24±0,02	0,43±0,06	0,36±0,08	0,29±0,01
Créatinine (mg/l) (NS)	0	7,83±0,46	7,37±0,71	6,55±0,47	8,28±0,56
	3,5	8,27±0,51	7±0,53	6,62±0,37	6,91±0,48
	35	8,15±0,81	7,28±0,53	7,9±0,48	7,1±0,33
	350	8,51±0,42	8,13±0,68	7,62±0,23	7,37±0,31
TGO (UI) (NS)	0	133,76±8,1	159±15,84	192,42±17,77	184,28±16,22
	3,5	146,14±6,68	161,2±8,25	183,71±20,75	158,28±9,84
	35	153,62±4,97	169,87±9,93	177,33±14,31	154,66±13,8
	350	141,5±10,99	181,25±9,89	169,37±27,71	166,6±17,91
TGP (UI) (NS)	0	164,5±4,29	163,66±14,41	138,11±15,78	152±15,39
	3,5	166,5±5,81	166,4±22,29	140,25±10,94	156,75±5,65
	35	165,1±4,11	166,42±18,27	150,66±9,62	139,5±19,66
	350	166,5±4	164,55±21,23	137,85±9,29	158,42±12,54
Glucose (mg/dl) (NS)	0	69,66±3,02	74,44±7,51	62,55±4,33	72,22±5,54
	3,5	63,8±2,72	65,2±4,09	63,11±3,13	68,75±2,7
	35	76,66±2,77	68,2±3,19	74,7±4,36	85,6±4,1
	350	76,6±4,23	68,9±5,38	71,75±4,13	85,83±4,6
Protides totaux (g/l) (NS)	0	63,62±0,94	62,97±3,97	69,11±2,48	71,88±3,1
	3,5	58,87±2,29	62,99±5,18	67,42±3,35	73,14±1,76
	35	57,7±5,43	63,04±5,55	74±2,69	72±1,29
	350	57,1±2,65	62,06±2,4	76,85±2,09	74±2,63
Cholestérol total (g/l) (NS)	0	1,35±0,21	0,94±0,16	1,07±0,11	1,01±0,05
	3,5	1,33±0,16	0,86±0,09	1,15±0,07	1,14±0,14
	35	1,4±0,18	0,9±0,14	1,28±0,05	1,08±0,17
	350	1,34±0,15	0,91±0,07	1,11±0,09	0,99±0,17
Triglycérides (g/l) (NS)	0	0,5±0,06	0,41±0,09	0,8±0,1	0,72±0,18
	3,5	0,69±0,07	0,46±0,05	0,68±0,11	0,71±0,15
	35	0,54±0,05	0,49±0,07	0,81±0,16	0,61±0,14
	350	0,46±0,05	0,4±0,07	0,76±0,07	0,68±0,14

NS = différence statistique non significative; $m \pm esm$ = moyenne \pm erreur standard sur la moyenne, $n = 10$; TGO = transaminase glutamique oxaloacétique; TGP = transaminase glutamique pyruvique; S₁, S₂, S₃, S₄ = première, deuxième, troisième et quatrième semaines d'étude; *S. gabonensis* : *Sacoglottis gabonensis*.

Tableau 5 : Effet de l'extrait total aqueux de *S. gabonensis* sur l'ionogramme en fonction du temps.

	Doses (mg/kg de pc)	Temps (semaines)			
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
Sodium (mEq/l) (NS)	0	114,85±8,18	116,75±5,73	139,75±4,07	118,01±5,23
	3,5	111,16±6,11	107,1±5,07	143±4,48	112,82±1,95
	35	116,38±7,96	105,75±5,76	140,55±11,05	122,92±3,59
	350	109,02±7,96	105,75±5,76	140,55±11,05	122,92±4,93
Potassium (mEq/l) (NS)	0	2,29±0,13	2,73±0,17	2,58±0,38	2,25±0,28
	3,5	2,26±0,11	2,57±0,28	2,43±0,4	2,32±0,27
	35	2,26±0,2	2,9±0,31	2,88±0,32	2,28±0,45
	350	2,35±0,14	2,56±0,23	2,63±0,19	2,4±0,34
Calcium (mEq/l) (NS)	0	77,82±5,29	68,55±6,33	97,27±7,46	91,04±9,96
	3,5	76,25±4,67	60,97±4,32	87,14±9,15	97,28±10,28
	35	76,61±4,22	63,75±2,82	98,51±13,28	96,27±10,62
	350	76,11±4,87	60,22±3,44	94,14±8,27	89,65±9,84
Chlore (mEq/l) (NS)	0	87,81±2,44	60,55±5,55	45,52±5,81	59,64±9,74
	3,5	87,57±1,22	59,2±5,87	50,12±7,56	62±8,08
	35	87,67±2,43	69,68±2,72	52,8±12,17	63±10,11
	350	84,15±5,26	72,22±2,98	51,45±4,97	74,27±9,12
Magnésium (mEq/l) (NS)	0	15,92±1,08	14,18±0,49	15,31±0,65	14,54±0,92
	3,5	14,53±1,03	13,64±0,73	14±1,17	15,52±1,21
	35	14,91±0,75	14,61±0,78	15,13±0,92	14,9±0,85
	350	14,32±0,8	13,43±0,57	15,32±0,8	15,65±0,82

NS = différence statistique non significative; m ± esm = moyenne ± erreur standard sur la moyenne, n = 10 ; S₁, S₂, S₃, S₄ = première, deuxième, troisième et quatrième semaines d'étude ; *S. gabonensis* : *Sacoglottis gabonensis*.

aqueux de *Sacoglottis gabonensis*. Cela pourrait justifier son activité antibactérienne sur la croissance *in vitro* de *Mycobacterium ulcerans* rapportée par Koné et al. (2007). En plus de leur activité anti-microbienne, Gonzales et al. (2000) ont montré que les tanins ont des propriétés cicatrisantes. Au total, les propriétés antibactériennes et cutanées des composés chimiques trouvés dans l'extrait total aqueux de *Sacoglottis gabonensis* militent en faveur de son utilisation dans le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire.

L'administration unique de l'extrait total aqueux de *Sacoglottis gabonensis* par voie orale a révélé une dose létale 50% (DL₅₀) supérieure à 5000 mg/kg de pc. Selon le système de classification globalement harmonisé de l'OCDE (OCDE, 2001), notre extrait total aqueux peut être classé dans la

catégorie 5 et considéré comme une substance non toxique par voie orale. La DL₅₀ a été obtenue par l'essai limite de la méthode de « l'ajustement des doses » du protocole 425 de l'OCDE (OCDE, 2006). Cette même méthode a été utilisée par Adeneye et Agbaje (2007) qui ont montré que la DL₅₀ de l'extrait aqueux de *Cymbopogon citratus* (Poaceae) est aussi supérieure à 5000 mg/kg de pc.

L'extrait total aqueux de *Sacoglottis gabonensis* n'a pas provoqué de modifications au niveau des lignées érythrocytaire et leucocytaire. Ce résultat est semblable à celui de Maduka et al. (2003). En effet, en étudiant l'influence de *Sacoglottis gabonensis* sur les effets secondaires de la 2,4-dinitrophénylhydrazine au niveau du sang et du métabolisme cellulaire, ces auteurs ont montré que l'administration de *Sacoglottis gabonensis* à des rats ne modifie pas les taux

de globules rouges, d'hémoglobine, d'hématocrite, de globules blancs, de lymphocytes, de neutrophiles et de monocytes.

En outre, notre étude a révélé une augmentation de la lignée thrombocytaire après 2 semaines de traitement. Ce résultat est contraire à celui de Madusolumuo et Okoye (1995) qui ont révélé que l'extrait de l'écorce de tige de *Sacoglottis gabonensis* favoriserait l'effet anticoagulant de l'acide acétylsalicylique. Cette différence au niveau de ces deux résultats, pourrait s'expliquer par le mode de préparation des extraits aqueux et éthanolique.

Notre extrait total aqueux de *Sacoglottis gabonensis* a été aussi sans effet sur les paramètres biochimiques plasmatique et urinaire. Les valeurs normales de l'urée, de la créatinine ainsi que l'absence de glucose, de corps cétoniques dans les urines suggèrent que cet extrait n'a pas modifié la structure et les fonctions rénales. En effet, des travaux ont montré que ces valeurs sont élevées en cas d'altération des reins (Coulibaly et al., 2007).

Par ailleurs, les transaminases TGO et TGP n'ont pas été perturbées au cours de ce travail. Cela montre que le foie et à un degré moindre les muscles n'ont pas été atteints. Les glucides, les protéines et les lipides plasmatiques, tout comme l'ionogramme n'ont pas subi de variations au cours de ce travail.

Au regard donc des résultats obtenus, nous pouvons déduire que notre produit s'est avéré atoxique pour la majorité des paramètres testés, donc n'a pas d'influence sur la qualité et la fonction sanguine, puis sur les organes vitaux comme le foie et les reins. Cela montre pratiquement l'innocuité de *Sacoglottis gabonensis*, une recette traditionnelle utilisée dans le traitement de l'ulcère de Buruli par quelques tradipraticiens en Côte d'Ivoire. Le traitement de l'ulcère de Buruli par les plantes médicinales a été aussi rapporté par Johnson et al. (2004). Tous ces résultats suggèrent l'importance et la place grandissante de l'utilisation des plantes

médicinales dans le traitement de certaines pathologies en Afrique.

Conclusion

Les tests de toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* par voie orale ont montré qu'il est sans effet toxique sur les paramètres biologiques étudiés aux doses testées. Ce résultat semble être en faveur de son utilisation dans le traitement de l'ulcère de Buruli observé dans certaines parties des régions de Côte d'Ivoire. Cependant, d'autres travaux tels que l'action de l'extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* sur les thrombocytes, les tests de toxicité chronique par voie orale méritent d'être menés à l'effet de confirmer son caractère atoxique. L'amélioration des techniques et du mode d'utilisation des médicaments par le conditionnement sous forme semi-finis prêts à l'emploi ainsi que la conceptualisation du médicament traditionnel amélioré et la mise au point de base scientifique de substances naturelles devraient permettre de recommander cette recette à l'échelle nationale pour le traitement de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire.

REMERCIEMENTS

Cette étude a bénéficié du concours des Laboratoires de toxicologie de l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Cocody et de Microbiologie de l'Institut Raoul Follereau d'Adzopé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adeneye AA, Agbaje EO. 2007. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citrates* Stapf. in rats. *J. Ethnopharmacol.*, **112**(3): 440-444.
- Aké Assi L. 2001. Flore de la Côte d'Ivoire : catalogue systématique, biogéographique et écologie. *Boissiera*, **57**: 1-396.
- Belemtougri RG, Constantin B, Cognard C, Raymond G, Sawadogo L. 2006. Effects of two medicinal plants *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) and *Diospyros mespiliformis* L. (Ebenaceae) leaf extracts

- on rat skeletal muscle cells in primary culture. *J. Zhejiang Univ. Science B.*, **7**(1): 56-63.
- Bouquet A, Debray M. 1974. *Plantes Médicinales de la Côte d'Ivoire*. ORSTOM : Paris ; 232p.
- Coulibaly FA, Djyh BN, Guédé-Guina F, Djama AJ. 2007. Evaluation des marqueurs sériques des reins chez les lapins traités par *Phyllanthus amarus* (Euphorbiaceae). *Ann. Botaniq. Af. Ouest*, **00**(5): 69-78.
- Fossati P, Prencipe L. 1982. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin. Chem.*, **28**: 2077-2080.
- Gella FJ, Olivella T, Cruz Pastor M, Moreno R, Durban R, Gomez JA. 1985. A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin Chim Acta*, **153**: 241-247.
- Gonzales E, Iglesias I, Carretero E, Villar A. 2000. Gastric cytoprotection of Bolivian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.*, **70**(3): 329-333.
- Johnson RC, Makoutodé M, Hougnihin R, Guédénon A, Ifébé D, Boko M, Portaels F. 2004. Le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. *Méd. Trop.*, **64**: 145-150.
- Josse R, Tanimomo-Kledjo B, Johnson RC, Guédénon A, Anagonou S, Portaels F. 2004. L'ulcère de Buruli en 2004. *Méd. Trop.*, **64**: 133-135.
- Kamanzi AK. 2002. *Plantes médicinales de Côte d'Ivoire : investigations phytochimiques guidées par des essais biologiques*. Thèse d'Etat UFR-Biosciences Cocody, Côte d'Ivoire, p. 36.
- Kanga JM, Kacou ED, Sangaré A, Dabila Y, Assé NH, Djakeaux S. 2003. Recurrence cases observed after surgical treatment of Buruli ulcer in Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Pat. Exot.*, **96**(5): 406-409.
- Kibadi K. 2007. Les injections répétées de streptomycine dans le traitement de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) : à propos d'une enquête dans une zone de santé rurale en République Démocratique du Congo. *Santé*, **17**(3) : 173-176.
- Koné M, Vangah-Manda OM, Kouakou H, Yapo AP, Bléyé NM, Datté YJ. 2007. Influence de *Sacoglottis gabonensis* (Baille) Urban et de *Okoubaka aubrevillei* Normand et Pellegrin sur la croissance *in vitro* de *Mycobacterium ulcerans*. *Méd. Af. Noire*, **54**(11): 549-554.
- Koné M. 2009. Potentiel bioactif de *Sacoglottis gabonensis* (Baille) Urban (Humiriaceae), une plante utilisée dans le traitement de l'ulcère de Buruli sur la croissance *in vitro* de *Mycobacterium ulcerans* et chez les mammifères. Thèse de Doctorat, Université Abobo-Adjamé, Côte d'Ivoire, p. 20.
- Kroll MH, Roach NA, Poe B, Elin RJ. 1987. Mechanism of interference with the Jaffé reaction for creatinine. *Clin. Chem.*, **33**: 1129-1132.
- Maduka HC, Okoye ZS, Eje A. 2003. The influence of *Sacoglottis gabonensis* stem bark extract and its isolate bergenin, Nigerian alcoholic beverage additives, on the metabolic and haematological side effects of 2,4-dinitrophenyl hydrazine-induced tissue damage. *Vas. Pharm.*, **39**: 317-324.
- Madosolumuo MA, Okoye ZSC. 1995. Anticoagulant properties of bergenin from *Sacoglottis gabonensis* stem bark extract. *Med. Sci. Res.*, **23**(7): 443-444.
- OCDE. 1995. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. OCDE. 407, 9p.
- OCDE. 2001. Sous-comité d'experts du système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques : dangers pour la santé et l'environnement – toxicité aiguë. UN/SCEGHS/2/INF.11, 13p.
- OCDE. 2006. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques :

- toxicité orale aiguë – méthode de l'ajustement des doses. OCDE. 425, 29p.
- Ogan AU. 1971. An Isocoumarin from the bark of *Sacoglottis gabonensis*. *Phytochem.*, **10**: 2832-2833.
- OMS. 2005. Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). WHO/CDS/CPE/GBUI/2004.10., 44p.
- PNLUB. 2007. Plan stratégique national de lutte contre l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire 2007-2011, Programme National Lutte Ulcère Buruli, 69p.
- Portaels F, Johnson P, Meyers WM. 2001. Ulcère de Buruli: diagnostic de l'infection à *Mycobacterium ulcerans*. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.4., 92p.
- Sofowora A. 1996. *Plantes Médicinales et Médecine Traditionnelle d'Afrique*. Ed. Kartaland; 378p.
- Tietz N. 1987. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Ed WB Saunders Co: Philadelphia, 3; 427p.
- Vangah OM, Manda P, Kouassi Y. 1999. *Etude de l'Environnement Direct d'un Malade atteint de l'Ulcère de Buruli*. Rev. J. Derm. Abj. Ed. SIDV., 35p.
- Vangah OM, Kroa E, Zai LP. 2000. Recensement des tradipraticiens de santé, des pratiques, des pathologies et des plantes médicinales de Côte d'Ivoire. TV : Région des Lacs : départements de Toumodi, Yamoussoukro, Tiébissou et la sous-préfecture de Didiévi. Rapport Technique OMS-CI, 40p.