



Année Académique
2021-2022

MEMOIRE
Présenté pour obtention du diplôme de
MASTER
BIOLOGIE SANTE

Option : Phytothérapie et Pharmacologie des Substances
Naturelles d'Intérêt (PPSNI)

N° d'ordre :
N° 037-2022

Par
TOURE Ouabo José

THEME

Tri phytochimique et toxicité aiguë d'un
phytomédicament ivoirien (ABRAHAM) utilisé
dans le traitement de l'hépatite B

Soutenu publiquement le 08/07/2022 devant un jury composé de :

M. ANGAMAN Djédoux Maxime	Maître de Conférences, UJLoG	Président
M. ACKAH Jacques Auguste Alfred B.	Maître de Conférences, UJLoG	Directeur Scientifique
M. GBOGBO Moussa	Maître-Assistant, UJLoG	Encadreur
M. KOFFI Allali Eugène	Maître-Assistant, UJLoG	Examineur

Dédicace

Je dédie le présent travail à mon père **TOURE Intienhonan** et ma mère **HALA Adjata** pour leurs sacrifices et leur soutien tout au long de mes études.

Que Dieu vous le rende au centuple !

Remerciements

Ce mémoire de fin de cycle de Master de Phytothérapie et de Pharmacologie des Substances Naturelles d'Intérêts (PPSNI) a été effectué à l'UFR Agroforesterie de l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa.

A ce titre, mes sincères remerciements s'adressent à mes formateurs qui de près ou de loin ont permis la réalisation de ce mémoire, notamment à :

- madame **TIDOU Abiba Sanogo Epouse KONE**, Professeur titulaire d'Ecotoxicologie, Présidente de l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa pour son enseignement, ses conseils, et tout le travail abattu au sein de l'Université.
- monsieur **KONE Tidiani**, Professeur Titulaire d'Hydrobiologie, Vice-Président de l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa en charge de la Pédagogie, de la Vie Universitaire, de la Recherche et de l'Innovation Technologique, pour ses conseils et le travail qu'il abat au sein de l'Université ;
- monsieur **AKAFFOU Doffou Selastique**, Professeur Titulaire de Génétique, Vice-Président de l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa en charge de la Planification, de la Programmation et des Relations Extérieures, pour son aide, ses enseignements, ses conseils et le travail qu'il abat au sein de l'Université ;
- madame **TONESSIA Dolou Charlotte**, Maître de Conférences de Phytothérapie, Directrice de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) Agroforesterie de l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa, pour tous les efforts consentis, afin d'assurer ma formation ;
- j'adresse également mes remerciements à Monsieur **ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan**, Maître de Conférences de Biochimie et Pharmacologie des Substances Naturelles, Responsable de la filière Biologie Santé de l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa, pour sa générosité, ses conseils, sa disponibilité et surtout son efficacité à résoudre les problèmes. Merci Docteur d'avoir accepté de diriger ce travail ;
- je remercie mon encadreur Monsieur **GBOGBO Moussa**, Maître-Assistant de Toxicologie à l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa pour sa confiance, sa rigueur au travail, sa disponibilité et ses conseils utiles dans la conception de ce mémoire ;
- je remercie également Monsieur **ANGAMAN Djédoux Maxime**, Maître de Conférences de Biochimie et Biologie Moléculaire à l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa, pour ce grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations ;

- j'exprime ma gratitude à Monsieur **KOFFI Allali Eugène**, Maître-Assistant de Biochimie-Microbiologie à l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa, pour avoir accepté d'examiner mon manuscrit. Votre rigueur au travail et vos pertinentes critiques contribueront sans aucun doute à améliorer ce document ;

- je remercie également Monsieur **OBOUAYEBA Abba Pacôme**, Maître-Assistant de Biochimie Microbiologie, Responsable de parcours de Biologie Santé de l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa pour sa rigueur et ses conseils avisés ;

- mes profonds remerciements vont aussi à l'endroit de Monsieur **AKRE Djako Sosthène Thierry**, pour avoir accepté de m'encadrer en Licence ;

- ma profonde gratitude va à l'endroit de mes frères **TOURE Wadjio Modeste**, **TOURE Lamtoun Gedeon**, **TOURE Nanklan Trésor**, **TOURE Arouban Dorys** et ma sœur, **TOURE Minan Nadia Eloge**, la grande famille **TOURE**, la famille **TRAORE** à Fronan et mon père spirituel le **Pasteur DJAHA Richard** pour leur soutien moral et spirituel. Surtout pour les conseils et encouragements ;

- mon tuteur de Daloa **Monsieur TOURE Yelato Philibert**, son épouse et ses enfants pour leur soutien et leur hospitalité ;

- mon tuteur d'Abidjan **Monsieur KRIZOA Christophe**, pour sa générosité, sa simplicité et surtout son hospitalité ;

- mes doyens **SORO M'befèhè**, **SIBRI Jean François**, **KAMAGATE Moustapha**, **YAPI Yapi Jean Jaurès** et **Aboli Tano-Bla Félicité** pour leur soutien et leurs conseils et

- tous les étudiants de Master 2 Biologie Santé pour leur soutien et leur solidarité.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Table des matières

Dédicace	i
Remerciements	ii
Table des matières	iv
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Introduction	Erreur ! Signet non défini.
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	
1 Métabolites secondaires	3
1.1 Alcaloïdes	3
1.1.1 Présentation des alcaloïdes	3
1.1.2 Rôle	3
1.1.3 Toxicité.....	4
1.2 Terpenoïdes	5
1.2.1 Présentation des terpenoïdes	5
1.2.2 Rôle	5
1.3 Flavonoïdes.....	6
1.3.1 Présentation des flavonoïdes	6
1.3.2 Rôle	6
1.3.3 Toxicité.....	7
1.4 Tanins	7
1.4.1 Présentation des tanins	7
1.4.2 Rôle	8
1.4.3 Toxicité.....	8
1.4.3.1 Tanins hydrolysables	8
1.4.3.2 Tanins condensés	9

2	Toxicité	9
2.1	Toxicité aigüe	9
2.2	Toxicité chronique	10
2.2.1	Toxicité subaiguë	10
2.2.2	Toxicité subchronique	10
2.2.3	Toxicité chronique.....	10
3	Foie	11
3.1	Anatomie et histologie du foie.....	11
3.2	Fonctions hépatiques	13
3.2.1	Production des sels biliaires	13
3.2.2	Production de la bile.....	13
3.2.3	Métabolisme des nutriments.....	14
3.2.4	Détoxification.....	14
3.2.5	Régénération.....	14
3.3	Hépatotoxicité.....	15
DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES		
4	Matériel	16
4.1	Matériel végétal	16
4.2	Matériel animal.....	16
4.3	Matériel technique	17
4.3.1	Produits chimiques	17
4.3.2	Verrerie et petit materiel de laboratoire	18
4.4	Appareillage.....	18
5	Méthodes.....	19
5.1	Constitution des lots	19
5.2	Tests de détection des groupes chimiques	19
5.2.1	Recherche des stéroïls et les polyterpènes	19

5.2.2	Recherche des polyphénols	19
5.2.3	Recherche des flavonoïdes	19
5.2.4	Recherche des tanins	20
5.2.5	Recherche des quinones libres ou combinées	20
5.2.6	Recherche des alcaloïdes.....	20
5.2.7	Recherche des saponosides	20
5.3	Essais chromatographiques.....	21
5.3.1	Principe.....	21
5.3.2	Mode opératoire	21
5.4	Détermination de la concentration de la solution	22
5.5	Expérimentations animales.....	23
5.5.1	Mode opératoire de la manipulation animale.....	23
5.5.2	Prélèvement sanguin	24
5.6	Etude hématologique	24
5.6.1	Principe.....	24
5.6.2	Protocole expérimental.....	25
5.7	Etude biochimique	25
5.7.1	Principe.....	25
5.8	Analyse statistique.....	29

TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION

6	Résultats.....	30
6.1	Screening phytochimique	30
6.2	Chromatographie sur couche mince (CCM).....	30
6.3	Evaluation de l'action du phytomédicament << ABRAHAM >> sur les paramètres hématologiques.....	30
6.3.1	Effet du phytomédicament sur les globules blancs	30
6.3.2	Effet du phytomédicament sur les globules rouges.....	31
6.3.3	Effet du phytomédicament sur le taux d'hémoglobine	31

6.3.4	Effet du phytomédicament sur les plaquettes sanguines	32
6.4	Evaluation de l'action du phytomédicament << <i>ABRAHAM</i> >> sur les paramètres biochimiques.....	33
6.4.1	Effet du phytomédicament sur les transaminases (TGO ou ASAT)	33
6.4.2	Effet du phytomédicament sur les transaminases (TGP ou ALAT).....	33
6.4.3	Effet du phytomédicament sur la créatinine.....	34
6.4.4	Effet du phytomédicament sur le cholestérol total.....	34
6.4.5	Effet du phytomédicament sur les triglycérides.....	35
6.4.6	Effet du phytomédicament sur le cholestérol HDL.....	36
	Discussion	37
	Conclusion et perspectives	29
	Références	40
	Annexes.....	x

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

%	: Pourcentage
4-AP	: 4-aminophenazone
ADP	: adénosine diphosphate
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ATP	: Adénosine TriPhosphate
CE	: Cholestérol estérase
CO	: Cholestérol oxydase
DAP	: Dihydroxy-acétone
Da	: Dalton
EDTA	: Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique
FeCl ₃	: Chlorure ferrique
G3P	: Glycérol-3-phosphate
GPO	: Glycérol phosphate déshydrogénase
H ₂ O ₂	: Peroxyde d'hydrogène
Hb	: Hémoglobine
HDL	: Lipoprotéines de haute densité
LDH	: Lactate Déshydrogénase
LDL	: Lipoprotéines de basse densité
NAD	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH	: Hydrure de Nicotinamide Adénine Dinucléotide
OCDE	: Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PC	: Poids corporel
pH	: potentiel d'hydrogène
POD	: Peroxydase
PPSNI	: Phytothérapie et Pharmacologie des Substances Naturelles d'Intérêts
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
UJLoG	: Université Jean Lorougnon GUEDE

Liste des tableaux

Tableau I : Tableau récapitulatif de l'identification des métabolites secondaires	21
Tableau II : Tableau récapitulatif des résultats de la caractérisation phytochimique (colorimétrique).....	30
Tableau III : Résultats de la caractérisation phytochimique (CCM).....	30

Liste des figures

Figure 1 : Structure du foie.....	12
Figure 2 : Structure d'un lobule hépatique.....	12
Figure 3 : Phytomédicament << ABRAHAM>>.....	16
Figure 4 : Rat albinos blanc (<i>Rattus norvegicus</i>) de souche Wistar	17
Figure 5 : Evolution des globules blancs en présence du phytomédicament.....	31
Figure 6 : Evolution des globules rouges en présence du phytomédicament.....	31
Figure 7 : Evolution des hémoglobines en présence du phytomédicament	32
Figure 8 : Evolution des plaquettes sanguines en présence du phytomédicament.....	32
Figure 9 : Effet du phytomédicament sur l'activité des TGO chez les rats	33
Figure 10 : Effet du phytomédicament sur l'activité des TGP chez les rats.....	34
Figure 11 : Effet du phytomédicament sur la créatinine	34
Figure 12 : Effet du phytomédicament sur le cholestérol total	35
Figure 13 : Effet du phytomédicament sur les triglycérides	35
Figure 14 : Effet du phytomédicament sur le cholestérol HDL	36

INTRODUCTION

L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement des pathologies remonte à plusieurs millénaires. Elle connaît aujourd'hui une croissance dans la plupart des pays du monde malgré le développement des médicaments de synthèse (Kroa *et al.*, 2014). Dans tous les pays en voie de développement tels que la Côte d'Ivoire, l'usage de plantes médicinales est le moyen le plus utilisé pour résoudre les problèmes de santé publique surtout en milieu rural. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) plus de 80% de la population africaine a recours à la médecine traditionnelle pour ses soins de santé primaire du fait de leur proximité et de leur accessibilité (OMS, 2002). La médecine traditionnelle bénéficie de l'image d'une médecine douce car les substances utilisées, notamment les plantes, sont considérées comme des produits naturels de traitement dénués de tout risque. Cependant, de récentes études ont montré que la phytothérapie n'est pas toujours sans risque.

En effet, plusieurs rapports font état de par le monde, des effets secondaires graves enregistrés suite à l'utilisation de certaines plantes médicinales (Kandé *et al.*, 2018). L'utilisation de ces plantes est donc parfois à l'origine de problèmes de toxicité ou d'interaction pouvant causer des échecs thérapeutiques (Owens *et al.*, 2014). Ces échecs thérapeutiques sont dus à des perturbations des métabolismes des différents organes et peuvent même provoquer la mort (Najem *et al.*, 2018). En réalité, la nature abrite toute une série de plantes toxiques, comprenant des plantes vénéneuses et hallucinogènes, capables de provoquer des symptômes graves (Najem *et al.*, 2018). La sécurité et l'innocuité sont ainsi donc d'importants critères à prendre en compte avant l'administration des produits à base de plantes.

En Côte d'Ivoire, des enquêtes ethnobotaniques ont permis de dresser une liste non exhaustive d'espèces végétales utilisées en médecine traditionnelle par les populations (Dro *et al.*, 2013). Aussi, un nombre important de travaux portant sur les propriétés biologiques, pharmacologiques et phytochimiques des plantes issues de la médecine traditionnelle ivoirienne ont été réalisés. Les données fournies par ces études ont permis d'une part d'expliquer l'action thérapeutique et d'autre part de confirmer l'utilisation de ces différentes plantes en médecine traditionnelle. Cependant, le domaine de l'évaluation de la qualité et de l'innocuité des médicaments traditionnels vendus sur le marché ivoirien reste peu exploré. La valorisation scientifique de la médecine traditionnelle doit conduire notamment à la mise au point de médicaments à base de plantes dont la sécurité, l'efficacité et la qualité sont certifiés (OMS, 2004).

C'est dans ce contexte que s'inscrit la présente étude qui a pour objectif de réaliser le tri phytochimique et d'évaluer la toxicité aiguë d'un phytomédicament ivoirien utilisé dans le traitement de l'hépatite B sur le rat. Les objectifs spécifiques de ce travail sont :

- déterminer à travers un tri phytochimique les grands groupes des constituants chimiques présents dans l'extrait et
- évaluer la toxicité aiguë du phytomédicament sur le rat wistar.

Hors-mis l'introduction et la conclusion, ce mémoire comprend une première partie qui concerne les généralités sur les métabolites secondaires, les notions de toxicité et la littérature sur le foie. Une deuxième partie qui décrit le matériel et les méthodes utilisés, une troisième partie qui présente les résultats obtenus et discutés. Le manuscrit s'achève avec la liste des documents consultés pour la réalisation de ce travail.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES

1 Métabolites secondaires

Dans le métabolisme de la plante, on différencie les métabolites primaires des métabolites secondaires. Les métabolites primaires sont directement impliqués dans la croissance, le développement, la reproduction et l'assimilation des nutriments de la plante. Les métabolites secondaires, quant à eux, jouent plusieurs rôles comme servir de défense pour la plante ou attirer certaines espèces polinisatrices. Ils permettent également la communication de plantes à plantes (Kanyonga *et al.*, 2010). On distingue classiquement trois grandes catégories de métabolites secondaires chez les végétaux : les alcaloïdes, les composés phénoliques, les terpénoïdes et les tanins.

1.1 Alcaloïdes

1.1.1 Présentation des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances naturelles, organiques provenant essentiellement des plantes fleurissantes et qui contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure chimique, avec un degré variable de caractère basique. Dans de nombreuses plantes, les alcaloïdes se localisent dans les parties florales, les fruits ou les graines, ces substances sont trouvées concentrées dans les vacuoles (Krief, 2003). L'étude sur la localisation et la distribution des alcaloïdes montre qu'ils sont rarement libres dans la plante, ils existent sous forme de glycosides ou de sels d'acide citrique, malique, tartrique, ou combinés avec les tanins (Jean, 2009).

1.1.2 Rôle

D'après Aniszewski (2015), les alcaloïdes font partie du mécanisme d'adaptation d'un organisme à son milieu de vie. Les alcaloïdes agissent comme des poisons ou des répulsifs vis-à-vis les prédateurs, parasites et concurrents. Divers alcaloïdes végétaux sont actifs comme composés défensifs contre les invertébrés et les vertébrés herbivores, seuls quelques-uns sont impliqués dans les interactions plante-plante (Hage, 2013). Ils assurent également des fonctions clés dans la résistance aux contraintes biotiques (phytopathogènes, herbivores, etc.) et abiotiques (UV, température, etc.), participe aussi à l'attraction des pollinisateurs et participent aux réponses allélopathiques (Devkota & Sewald, 2013).

L'utilisation des alcaloïdes comme « remèdes » a conduit à des résultats concluants dans le traitement aussi bien en médecine traditionnelle qu'en médecine moderne de certaines

pathologies aiguës comme le cancer, l'hypertension le diabète et l'hépatite (Badiaga, 2011). Bien que beaucoup d'entre eux soient toxiques (comme la strychnine ou l'aconitine), certains sont employés dans la médecine pour leurs propriétés antioxydantes (La pipérine, la caféine), antibactériennes (la berbérine), antifongiques (la spartéine), anti-inflammatoire (La colchicine), anticancéreuses (la pipérine), analgésiques (comme la morphine, la codéine), dans le cadre de protocoles de sédation (anesthésie, atropine) souvent accompagnés des hypnotiques, ou comme agents antipaludéens (quinine, chloroquinine) ou agents anticancéreux (taxol, vinblastine, vincristine) (Zenk & Jueng, 2007).

1.1.3 Toxicité

Les alcaloïdes sont parmi les composés les plus toxiques connus dans la nature. Ces substances ne sont pas toxiques lorsqu'elles sont stockées, mais elles le deviennent suite à un changement de pH cellulaire. Elles sont capables de provoquer des effets néfastes sur le métabolisme de l'Homme, l'animal, le végétal, les insectes (Kar, 2007). L'intoxication par des alcaloïdes peut être due à une exposition par voie respiratoire, cutanée, digestive ou sanguine. Clairement, la quantité ingérée et la sensibilité de l'animal cible sont des facteurs qui influencent directement sur ce phénomène. Certains alcaloïdes peuvent être extrêmement nocifs pour les mammifères, c'est le cas de la cycloamine (alcaloïde stéroïdien), responsable d'effets tératogène chez les agneaux. Elles entraînent des malformations congénitales craniofaciales provoquant un aspect cyclope (Matsuura & Fett-Neto, 2015). D'après Hotti & Rischer (2017), la coniine est toxique pour les humains et les animaux. C'est un antagoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, qui conduit à une inhibition de l'influx nerveux. Elle entraîne aussi la mort par suffocation chez les mammifères. La victime la plus célèbre de la Coniine fut Socrate.

L'intoxication à l'ergot est connue depuis longtemps chez de nombreuses espèces animales (bovins, caprins, ovins, chevaux, chiens, porcins et oiseaux) mais aussi chez l'Homme. Elle se manifeste sous forme nerveuse chez les carnivores, les chevaux et les ovins ou sous forme gangréneuse, qui est plus fréquente chez les bovins et qui se manifeste notamment par de la nécrose ou bien des troubles de la reproduction particulièrement chez les mammifères herbivores (bovins, ovins) et les porcins (Cornière, 2014).

1.2 Terpenoïdes

1.2.1 Présentation des terpenoïdes

Les terpenoïdes sont un terme général désignant une classe de composés constitués de plusieurs unités structurales d'isoprène. Sur la base du nombre d'unités d'isoprène, celles-ci ont principalement été classées en monoterpène (C10), sesquiterpène (C15), diterpène (C20), triterpène (C30), tétraterpène (C40) et polyterpène (C > 40), etc. (Liao *et al.*, 20016). Ils forment une classe d'hydrocarbures, produits par de nombreuses plantes, en particulier les conifères. Ce sont des constituants habituels des cellules végétales, Ils peuvent s'impliquer dans les fonctions métaboliques essentielles. Ils constituent entre-autre le principe odoriférant des végétaux, cette odeur est due à la libération de molécules très volatiles contenant 10, 15, 20 atomes de carbone. Extraites du végétal, ces molécules sont employées comme condiment (girofle) ou comme parfum (rose, lavande). Un grand nombre d'entre eux possède des propriétés antiseptiques, d'où divers emplois dont l'embaumement qui est resté dans le terme balsamique donné aux plantes et aux huiles qui en sont tirées (Klaas *et al.*, 2002).

1.2.2 Rôle

Ces dernières années, avec l'approfondissement de la recherche sur les terpenoïdes (en particulier les terpenoïdes des plantes médicinales), il a été constaté que de tels composés jouent un rôle de plus en plus important dans le domaine de la médecine et ont diverses activités biologiques telles que antitumorales, anti-inflammatoires, antibactériennes, antivirales, antipaludéennes, favorisant l'absorption transdermique, prévenant et traitant les maladies cardiovasculaires, abaissant la glycémie et d'autres effets. De plus, certains terpenoïdes ont également des effets insecticides, immunomodulateurs, antioxydants, anti-âge et neuroprotecteurs ; les terpenoïdes paclitaxel et artémisinine ont été largement utilisés en pratique clinique. Par conséquent, la recherche sur l'activité biologique des terpenoïdes contribuera à la sélection de médicaments et à l'amélioration des méthodes de traitement et fournira une base théorique pour le développement de nouveaux médicaments, auxquels les chercheurs accordent beaucoup d'attention (Liao *et al.*, 20016).

Certains terpenoïdes jouent un rôle important dans la croissance et le développement des plantes, comme la gibbérelline, car les hormones végétales régulent le développement des plantes et les caroténoïdes participent à la photosynthèse ; d'autres jouent un rôle dans l'interaction entre les plantes et l'environnement, comme la participation aux systèmes de défense des plantes sous la forme de phytoalexines et la compétition interspécifique en tant que

composés de détection interspécifiques (Arimura *et al.*, 2000). De nombreux terpénoïdes volatils tels que le menthol et l'alcool périllylique sont utilisés comme matières premières pour les épices, les arômes et les cosmétiques (Martin *et al.*, 2003). Il existe également des terpénoïdes à valeur économique importante.

1.3 Flavonoïdes

1.3.1 Présentation des flavonoïdes

Le terme flavonoïde regroupe une très large gamme de composés naturels polyphénoliques. On dénombre près de 6500 flavonoïdes répartis en 12 classes (Stöckigt *et al.*, 2002) et leur nombre ne cesse d'accroître.

Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux qui sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Cependant, leur présence ne se limite pas qu'aux fleurs, feuilles et fruits mais se retrouve dans toutes les parties des plantes. On les trouve dissous dans la vacuole des cellules à l'état d'hétérosides ou comme constituants de plastes particuliers, les chromoplastes. On les rencontre dans les légumes, les boissons telles que le vin rouge, le thé, le café, la bière et dans plusieurs plantes médicinales (Havsteen, 2002).

1.3.2 Rôle

Les flavonoïdes jouent un rôle important dans les interactions avec les insectes (attraction et rôle dans la pollinisation entomophile et la dispersion des graines). Ils sont impliqués dans les interactions plantes-microorganismes : dans les pathogénèses comme dans les symbioses (nodules des légumineuses). Ils agissent dans les systèmes de défense des cellules végétales en réponse à certains stress tels que les radiations ultraviolettes. Ce sont également des inhibiteurs d'enzymes, des agents chélatants des métaux nocifs aux plantes. De plus ils sont impliqués dans la photosensibilisation et les transferts d'énergie, la morphogenèse et la détermination sexuelle, la photosynthèse et la régulation des hormones de croissance des plantes (Pietta, 2001).

Aussi, les flavonoïdes ont-ils divers effets biochimiques et antioxydants favorables associés à diverses maladies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer (MA), l'athérosclérose, etc. (Lee *et al.*, 2009). Une alimentation riche en flavonoïdes par le biais d'herbes et de boissons améliore la santé vasculaire, ce qui réduit le risque de maladies. Il a été observé que leur

consommation est associée à une amélioration de la fonction endothéliale via l'activation de la synthèse de l'oxyde nitrique endothélial vasculaire et de la protéine kinase B (Brüll *et al.*, 2015).

Les flavonoïdes se sont avérés très efficaces pour prévenir la peroxydation des lipides. Or la peroxydation des lipides est responsable de diverses maladies telles que l'athérosclérose, le diabète, l'hépatotoxicité et l'inflammation, ainsi que le vieillissement (Hu *et al.*, 2009).

1.3.3 Toxicité

Il y a beaucoup de controverse concernant les prétendues propriétés toxiques ou même mutagènes de la quercétine. Formica & Regelson (1995) ont donné un aperçu intéressant des études *in vitro* et *vivo* sur la quercétine. Les premières données sur les effets secondaires toxiques proviennent principalement d'études *in vitro*. Lors d'une conférence de la Fédération des sociétés américaines de biologie expérimentale en 1984 sur les flavonoïdes alimentaires mutagènes, la cancérogénicité n'a été signalée que dans 1 des 17 études d'alimentation menées sur des animaux de laboratoire (Starvic, 1984). Dunnick & Hailey (1992) ont rapporté que des doses élevées de quercétine sur plusieurs années pourraient entraîner la formation de tumeurs chez la souris. Cependant, dans d'autres études à long terme, aucune cancérogénicité n'a été trouvée (Zhu *et al.*, 2001). Contrairement aux effets mutagènes potentiels des flavonoïdes dans des études antérieures, plusieurs rapports plus récents indiquent que les flavonoïdes, y compris la quercétine, semblent être antimutagènes *in vivo* (Kato *et al.*, 1984). Une vaste étude clinique de Knekt *et al.* (1997), dans laquelle 9959 hommes et femmes ont été suivis pendant 24 ans, a montré une relation inverse entre l'apport de flavonoïdes (par exemple, la quercétine) et le cancer du poumon. Une explication possible de ces données contradictoires est que les flavonoïdes sont toxiques pour les cellules cancéreuses ou les cellules immortalisées, mais ne sont pas toxiques ou sont moins toxiques pour les cellules normales. Si cela est vrai, les flavonoïdes pourraient jouer un rôle dans la prévention du cancer qui mérite une enquête plus approfondie.

1.4 Tanins

1.4.1 Présentation des tanins

Le terme tanin dérive de la capacité de tannage de la peau animale en la transformant en cuir par le dit composé. Les tanins sont des composés phénoliques naturels, métabolites secondaires des plantes supérieures, hydrosolubles, d'une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 Da et capables de former des complexes stables avec d'autres macromolécules et

tout particulièrement avec les protéines (Jean-blain, 2000). Ils sont très répandus dans le règne végétal, particulièrement dans certaines familles comme les légumineuses (Fabaceae). Parmi elles, on trouve certaines espèces fourragères tempérées telles que le sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) et les lotiers pédonculé et corniculé (*Lotus pedunculatus* et *L. corniculatus*) (Mueller-Harvey *et al.*, 2018).

Chez les végétaux, les tanins se localisent dans divers organes. Les plus fortes concentrations se rencontrent souvent dans les fruits, les fleurs et les feuilles. On observe surtout une accumulation dans les écorces âgées et les tissus d'origine pathologique comme les galles. Sur le plan chimique, les tanins sont des polyphénols classés en deux catégories : les tanins hydrolysables et les tanins condensés, qui diffèrent par leur structure chimique et leur origine biogénétique (Jean-blain, 2000).

1.4.2 Rôle

Les tanins ont un rôle de protection contre les prédateurs naturels de la plante comme les bactéries, les champignons, les mammifères herbivores (Mueller-harvey *et al.*, 2006). La présence excessive de tanins réduit l'appétence de plantes en raison de la sensation d'astringence liée à leur consommation, ce qui conduit ainsi à un arrêt de la consommation et protège les végétaux d'un excès de prédation (Jean-blain, 2000). La liaison aux protéines entraîne ainsi une rigidification de l'architecture de la plante et une diminution de son appétence, repoussant ainsi les « agresseurs » (Cazaux, 2002). Ils peuvent également être liés à la cellulose et à d'autres éléments minéraux (Alkurd *et al.*, 2008). On distingue : les tanins hydrolysables et condensés.

De nombreux tanins présentent des propriétés anti-oxydantes, grâce à leurs fonctions phénoliques qui ont un fort caractère nucléophile (Bruneton, 1999). Des activités antimutagènes et anticancéreux leur ont également été attribuées (Richelle *et al.*, 2001).

1.4.3 Toxicité

1.4.3.1 Tanins hydrolysables

Encore appelés tanins galliques, ces tanins subissent facilement une hydrolyse acide et basique, ils s'hydrolysent sous l'action enzymatique et de l'eau chaude (Conrad *et al.*, 2001). Ces tanins peuvent être parfois à l'origine de sévères intoxications souvent mortelles chez les mammifères herbivores. Cette nocivité proviendrait du fait que les tanins hydrolysables (de faible poids moléculaire) peuvent être scindés puis les composés dérivés être absorbés au niveau

de la muqueuse intestinale et circuler dans le sang, provoquant alors des intoxications graves, lors d'ingestion trop massive, en générant des lésions hépatiques et rénales (Jean-Blain, 2000).

1.4.3.2 Tanins condensés

Encore appelés tanins catéchiques, ce sont des polyphénols de la famille des flavonoïdes (Mueller-Harvey, 2006), dont la structure chimique repose sur un système d'hétérocycle. Ils sont beaucoup moins toxiques que les tanins hydrolysables car non hydrolysables et peu absorbés par la muqueuse digestive en raison de leur poids moléculaire élevé. Cependant, la consommation excessive de plantes présentant une teneur en tanins condensés élevée (> 10 % de la matière sèche) entraîne une réduction de l'ingestion volontaire (Bruneton, 1999). Cet effet sur l'ingéré serait surtout dû à l'astringence résultant de la complexation avec les protéines riches en proline (Rochfort *et al.*, 2008). Des études menées sur des ovins ingérant de fortes doses de quebracho (16 % de la ration) ont montré que les tanins condensés affectent l'intégrité structurelle des muqueuses digestives, des pertes de cellules épithéliales et des signes de dégénérescence et d'ulcérations (Hervas *et al.*, 2003).

2 Toxicité

La toxicité se définit comme l'ensemble des effets néfastes qui peuvent être des lésions morphologiques et/ou fonctionnelles dans un organisme vivant, provoquées par une substance introduite à dose unique relativement élevée ou à des petites doses longtemps répétées (Hodgson, 2004). Elle est également définie comme la mesure de la capacité d'une substance toxique, à provoquer des effets néfastes pour la santé ou la survie chez toute forme de vie, qu'il s'agisse de la vitalité de l'entité ou d'une de ses parties. Ainsi toute substance destinée à être mise sur le marché que ce soit un médicament ou produit chimique doit être évalué (Ayoub, 2018).

2.1 Toxicité aigüe

La toxicité aigüe permet d'évaluer les effets néfastes après l'administration d'une substance à dose unique dans un délai ne dépassant pas 24 heures. L'apparition de la toxicité est de courte durée. Le seuil de toxicité apparaît quand l'organisme ne peut plus réparer la lésion ou détoxifier la substance (INRS, 2018). L'absorption du toxique et les manifestations d'intoxication se développent rapidement en général, la mort ou la guérison survient sans retard. L'évaluation de la toxicité aigüe est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques résultants d'une administration unique d'un xénobiotique. Cela comprend : des études

épidémiologiques, des études expérimentales *in vitro* qui utilisent des animaux, des études *in vitro* effectuées sur des cultures de tissus ou de cellules, des études théoriques par modélisation, des études humaines et des études expérimentales *in vivo* (Ayoub, 2018).

2.2 Toxicité chronique

2.2.1 Toxicité subaiguë

Toxicité subaiguë c'est la toxicité réitérée pendant au maximum 28 jours. Cette intoxication correspond à des expositions répétées sur une période de plusieurs jours ou semaines pour que les symptômes d'intoxication apparaissent. Elle fournit les informations sur les risques pour la santé que peut entraîner une exposition répétée durant une période de temps relativement limitée (OCDE, 2008). La modification du gain de poids corporel, de la consommation de nourriture et d'eau, des paramètres biochimiques et hématologiques, du poids des organes sont les effets qui peuvent être observés (INRS, 2018).

2.2.2 Toxicité subchronique

Ses effets sont manifestés lorsque les animaux reçoivent une administration quotidienne d'une substance. L'administration de la dose est réitérée pendant plus de 28 jours et moins de 90 jours. Elle permet de déterminer la toxicité sur les organes cibles et les doses non toxiques.

2.2.3 Toxicité chronique

Toxicité chronique résulte d'une exposition répétée pendant plusieurs mois ou années. La manifestation de l'intoxication dépend soit du poison qui s'accumule, soit des effets engendrés qui s'additionnent. Les trois principales voies d'administration utilisées dans les études de toxicité chronique sont la voie cutanée, l'inhalation et la voie orale qui est la plus utilisée. Ainsi, le choix de la voie d'administration dépend des caractéristiques physiques et chimiques du produit chimique testé, et de la voie d'exposition prédominante chez l'homme (OCDE, 2018). L'étude fournit des informations sur les effets toxiques de la substance, et indique les organes cibles et la possibilité d'accumulation dans ces organes. Elle peut aussi donner une estimation de la dose sans effet nocif observé, qui permet d'établir les critères de sécurité concernant l'exposition humaine (INRS, 2018).

3 Foie

Le foie est l'un des organes les plus polyvalents et les plus complexes de l'organisme. En effet, il assure de nombreuses fonctions indispensables à la vie. Parmi celles-ci figurent l'homéostasie glucido-lipidique, la synthèse des acides aminés et des protéines sanguines, la production de bile et le métabolisme de substances endogènes ou de xénobiotiques. Par ailleurs, il est le siège de réactions immunitaires complexes. L'ensemble de ces fonctions suit une régulation fine, lui conférant une capacité d'adaptation aux nombreux éléments qu'il rencontre, qu'ils soient d'origine alimentaire ou non (Abdel-Misih & Bloomston 2010).

3.1 Anatomie et histologie du foie

Chez l'Homme, le foie est l'organe le plus volumineux pesant en moyenne 1,5 Kg et constitue 2% de la masse corporelle. Il est constitué de deux parties, le lobe gauche (1/3 du volume) et le lobe droit (2/3 du volume), séparés par le ligament falciforme (figure 1). Ces lobes sont subdivisés en segments hépatiques délimités par des cloisons fibreuses. Ces dernières divisent ces segments en unités fonctionnelles plus petites appelées lobules hépatiques. Le lobule hépatique (figure 2) se présente sous forme d'un polyèdre pentagonal ou hexagonal. Chaque lobule est formé par un ensemble de cellules : hépatocytes, cellules de Kupffer, cellules sinusoidales et les cellules stellaires (Malarkey *et al.*, 2005). Sur les angles du lobule, courent les vaisseaux, l'artère hépatique, la veine porte et le canal biliaire interlobulaire. L'ensemble constitue, avec le tissu conjonctif environnant l'espace porte (Ekataksin & Kaneda, 1999).

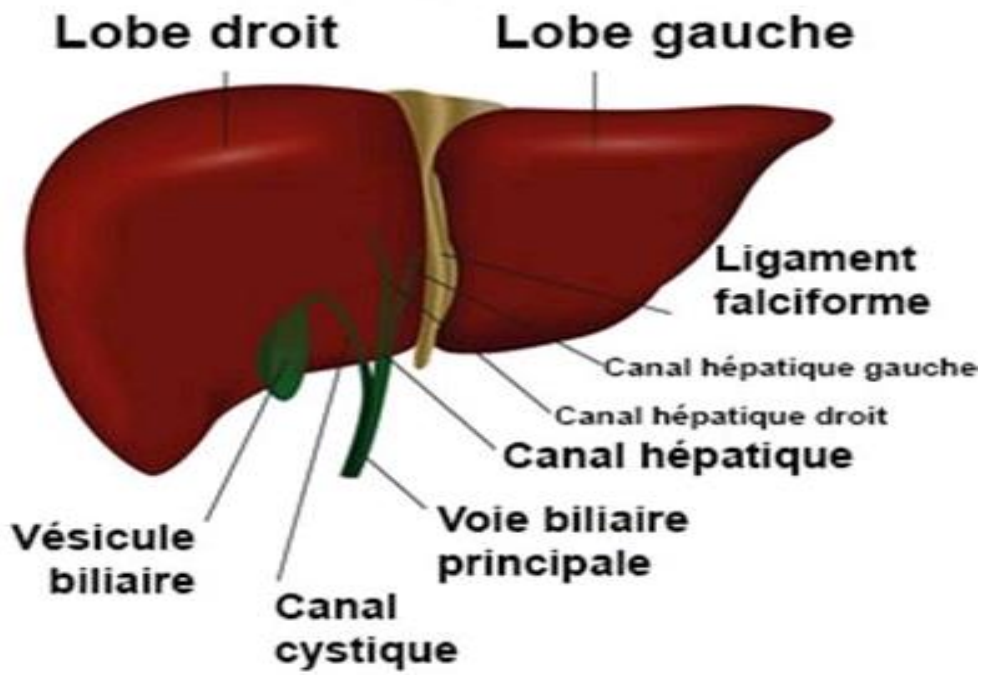


Figure 1 : Structure du foie (Malarkey *et al.*, 2005).

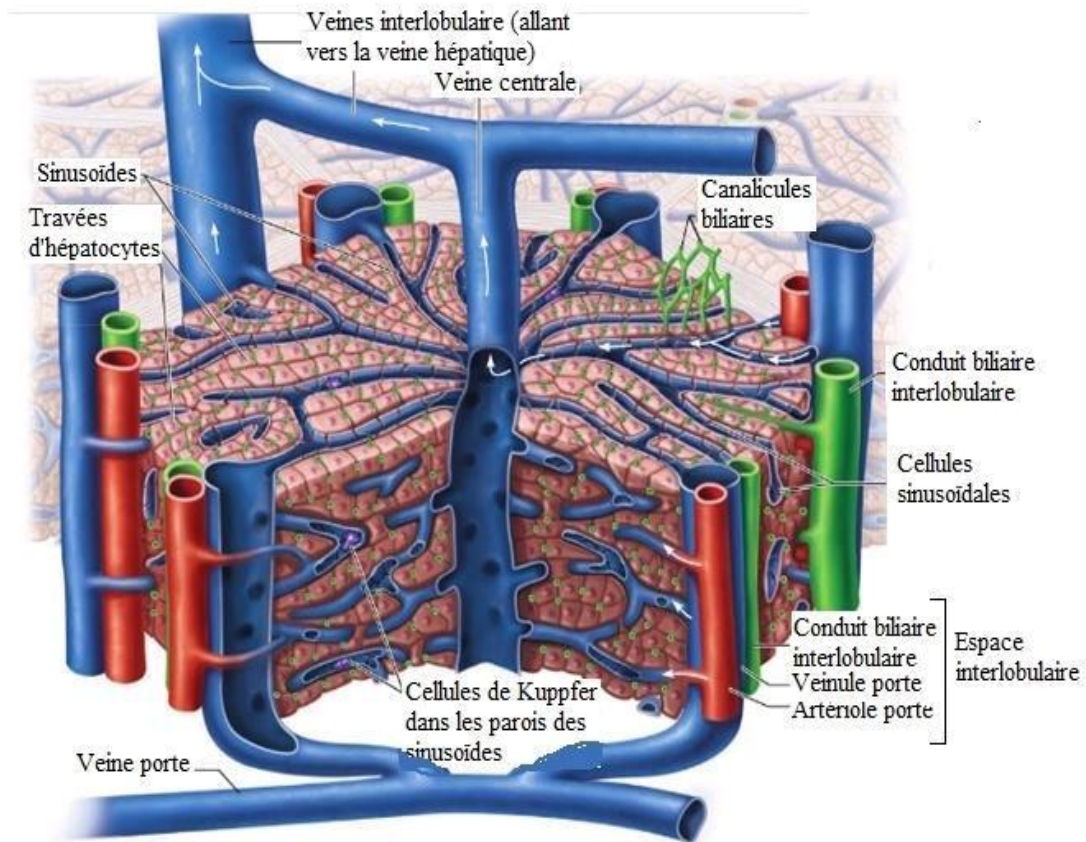


Figure 2 : Structure d'un lobule hépatique (Marieb & Hoehn, 2015).

3.2 Fonctions hépatiques

Grâce à ses fonctions exocrines et endocrines, le foie joue un rôle vital dans la régulation de l'homéostasie. Il est responsable de la sécrétion biliaire, le stockage des vitamines, le métabolisme de carbohydrates, de lipides et de protéines et la détoxification de xénobiotiques. Le foie participe à toutes les voies biochimiques de la croissance, du système immunitaire, du métabolisme et de la reproduction (Ward & Daly, 1999).

3.2.1 Production des sels biliaires

Les sels biliaires sont exclusivement synthétisés dans les hépatocytes à partir du cholestérol par addition d'un groupement OH sur le carbone 7 ainsi que la disparition de la double liaison (C5-C6). Les sels biliaires primaires (acide cholique et acide chénodéoxycholique) sont conjugués dans les hépatocytes avec des acides aminés ; glycine ou taurine ; puis ils sont sécrétés par voie active dans la bile. Une fois déversés dans la bile, ces sels subissent des modifications au niveau du colon sous l'action des enzymes de la flore bactérienne. Les sels biliaires secondaires (acide déoxycholique et acide lithocholique) ou tertiaires (acide sulfolithocholique et ursodéoxycholique) résultants, peuvent être réabsorbés et retournés au foie après passage dans le sang portal (Dooley *et al.*, 2011). Ils sont captés par les hépatocytes, conjugués avec des acides aminés puis sécrétés dans la bile. Ce cycle entérohépatique permet en permanence de maintenir une concentration élevée de sels biliaires dans les intestins. La présence de ces sels dans le tractus gastro-intestinal est nécessaire pour la digestion des lipides. Ces sels jouent également un rôle important dans la prévention de la formation des lithiases à partir du cholestérol dans la vésicule et les voies biliaires (Monfort, 2016).

3.2.2 Production de la bile

La bile est composée d'eau, d'électrolytes, d'acides biliaires, de cholestérol, de phospholipides et de bilirubine. Elle est produite dans trois régions différentes : bile hépatocyttaire, bile canalaire et bile vésiculaire. La bile est essentielle à l'élimination de nombreux déchets endogènes tels que la bilirubine et les médicaments. Elle est également essentielle à l'absorption lipidique intestinale et joue un rôle clé dans le contrôle de la balance du cholestérol. Aussi joue-t-elle un rôle de transporteur des produits liposolubles jusqu'à l'intestin pour les éliminer après leur passage dans le foie (Dooley *et al.*, 2011).

3.2.3 Métabolisme des nutriments

Les glucides sont absorbés au niveau de l'intestin grêle, puis ramenés au foie par la veine porte. Ils traversent la membrane sinusoidale par l'intermédiaire de transporteurs protéiques. Ces sucres pénètrent à l'intérieur des hépatocytes où ils peuvent subir soit une glycogénogénèse ou une glycolyse. Le foie assure également la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

Le foie régule également le métabolisme des lipides, la production de triglycérides ainsi que la synthèse du cholestérol et sa dégradation en acides biliaires. La formation des lipoprotéines telles que les LDL et les HDL est également effectuée au niveau du foie (Bechmann *et al.*, 2012).

3.2.4 Détoxification

Le foie est l'organe central de la détoxification des substances toxiques exogènes et endogènes. Bien que les substances hydrosolubles soient éliminées facilement par les reins, les substances lipophiles doivent être transformées dans les hépatocytes avant leur excrétion (Sendensky & Dufour, 2011). Le processus de détoxification passe par trois phases. Les substances lipophiles sont transformées dans une première phase avec un groupement amine, carboxyl, hydroxyl ou thiol augmentant ainsi la polarité de la molécule. La seconde phase consiste à conjuguer les produits issus de la phase I avec d'autres substances dérivées du foie telles que l'acide glucuronique, les acides aminés, l'acide sulfurique ou l'acide mercapturique. Le produit conjugué caractérisé par une hydrophilie accrue en raison de ses caractéristiques les plus souvent acides peut être excrété plus facilement par les reins ou dans la lumière intestinale par excrétion dans la bile. La troisième phase consiste à pomper les composés nocifs conjugués avec le glucuronide, le glutathion et le sulfate dans la bile ou dans le sang (Custodio *et al.*, 2008). L'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon lors de la décomposition du contenu digestif, possède une forte toxicité neurologique. Transportée au foie par la veine porte, celle-ci est dégradée par les hépatocytes en urée, puis éliminée dans les urines (Natesan *et al.*, 2016).

3.2.5 Régénération

Le foie possède une caractéristique spéciale de reconstituer les parties qui lui ont été enlevées. Jusqu'à 80% de la fonction hépatique peut être maintenue même après une hépatectomie importante. L'activation des cellules de Kupffer semble nécessaire pour une

activité régénérative optimale du foie, probablement due à la libération de TNF α et d'IL-6 (Taub *et al.*, 2003). Ces cytokines initient la prolifération des hépatocytes, au moins en partie, par l'intermédiaire de facteurs de transcription tels que NF-kB et STAT-3. Les macrophages non-résidents, peuvent être attirés sous l'effet de plusieurs médiateurs chimiques y compris les protéines chimiotactiques produites suite aux lésions des hépatocytes (Abbas *et al.*, 2012). D'autres chimiokines telles que l'IL-8, la CXCL2 et la CXCL5 pourraient également contribuer à la prolifération des h hépatocytes (Hogaboam *et al.*, 1999).

3.3 Hépatotoxicité

Le foie est l'organe principal de clairance, de biotransformation et d'excrétion des médicaments ce qui le rend une cible privilégiée de la toxicité liée aux médicaments.

Les hépatites médicamenteuses peuvent être liées soit à une toxicité directe, soit à une réaction immuno-allergique ou auto-immune. Dans les deux cas, l'élément déterminant est la formation d'un métabolite réactif du médicament par une enzyme de la famille du CYP-450. Ces métabolites sont chimiquement instables et réagissent spontanément in situ, avec des molécules de leur environnement qu'ils modifient (protéines, lipides insaturés, glutathion). L'hépatocyte possède néanmoins plusieurs systèmes de protection capables d'inactiver ces métabolites réactifs instables ou de s'opposer à leurs effets toxiques. Une hépatite d'origine toxique survient lorsque le métabolite réactif est formé en grande quantité, débordant ainsi les systèmes protecteurs. Le métabolite provoque alors des lésions moléculaires variées, pratiquement toutes les cellules présentes dans le foie peuvent être affectées par les médicaments. L'atteinte des hépatocytes provoque une hépatite aiguë, une stéatose, une phospholipidose, une stéatohépatite et une hépatite granulomateuse. L'atteinte des cholangiocytes provoque une cholangite. L'atteinte des Cellules endothéliales donne La maladie veino-occlusive et la dilatation sinusoidale. Enfin l'atteinte des cellules d'Ito engendre une fibrose périsinusoïdale (Simon, 2005).

DEUXIEME PARTIE :
MATERIEL ET METHODES

4 Matériel

4.1 Matériel végétal

Le matériel végétal est composé du remède « ABRAHAM », un médicament traditionnel à base de plantes médicinales. Le remède se présente sous la forme d'une suspension buvable de couleur brunâtre dans une bouteille d'un litre (1 litre), en plastique, transparente, munie d'une tête bleue ou rouge en plastique avec une étiquette indiquant le nom du cabinet, ses constituants, la posologie, le prix, les conseils d'usage, le numéro de lot, les contacts du cabinet de fabrication, les dates de fabrication et d'expiration comme nous l'indique la figure 3.



Figure 3 : Phytomédicament << ABRAHAM >>

4.2 Matériel animal

Pour cette étude, des rats de l'espèce *Rattus norvegicus* de souche Wistar et de masse moyenne quatre-vingt-douze (92) g ont été utilisés pour l'expérimentation. Les rats ont été fournis par l'animalerie du Laboratoire de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan. La figure 4 montre un rat issu de

l'animalerie du Laboratoire de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan.



Figure 4 : Rat albinos blanc (*Rattus norvegicus*) de souche Wistar

4.3 Matériel technique

4.3.1 Produits chimiques

Les produits chimiques étaient constitués de :

- eau distillée ;
- éther cooper pour l'anesthésie des rats ;
- kit Créatinine / Alkaline picrate (BIOLABO) ;
- kit Cholestérol oxidase /peroxidase (BIOLABO) pour le dosage du cholestérol ;
- kit Triglycérides GPO-POD. enzymatique colorimétrique (BIOLABO) pour le dosage des triglycérides ;
- kit CHOLESTEROL-HDL (BIOLABO) Méthode Directe pour le dosage de HDL ;
- kit AST/TGO IFCC (BIOLABO) pour l'évaluation de l'activité des transaminases Aspartate aminotransaminase ;
- kit ALT/TGP IFCC (BIOLABO) pour l'évaluation de l'activité des transaminases Alanine aminotransaminase ;
- solution alcoolique de chlorure ferrique à 2% pour mettre en évidence des polyphénols ;
- alcool chlorhydrique a été utilisé lors de la mise en évidence des flavonoïdes ;

- réactif de STIASNY (formol 30%, HCl concentré : 1/0.5) pour la mise en évidence des tanins catéchiques ;
- acétate de sodium a été utilisé pour saturer la solution qui a servi à la mise en évidence des tanins galliques ;
- trichlorure de fer (FeCl₃) pour la mise en évidence de tanins galliques ;
- ammoniacque dilué au ½ a été utilisé pour la mise en évidence des quinones ;
- acide chlorhydrique (HCl) a été utilisé pour dissoudre le résidu de l'extrait aqueux lors de la mise en évidence des quinones ;
- chloroforme a été utilisé pour extraire l'hydrolysate obtenu lors de la mise en évidence des quinones ;
- réactif de DRAGENDORFF a servi de révélateur lors de la mise en évidence des alcaloïdes et
- alcool à 60° a été utilisé pour récupérer le résidu de l'extrait porté au bain de sable lors de la mise en évidence des alcaloïdes.

4.3.2 Verrerie et petit matériel de laboratoire

Le matériel est constitué :

- de tubes EDTA et tubes secs pour recueillir le sang ;
- d'une balance de précision électrique de marque Ohaus™ pour la pesée des extraits ;
- d'une seringue à sonde pour le gavage des rats ;
- d'une micropipette pour les dépôts de solvants sur la plaque et
- d'une pipette Pasteur pour le prélèvement du sang.

4.4 Appareillage

Les appareils utilisés étaient constitués :

- d'une étuve de marque Memmert™ pour le séchage des extraits ;
- d'un bain de sable pour le séchage des solutions utilisées lors de test phytochimique ;
- d'un bain-marie pour le chauffage des solutions utilisées lors du test phytochimique ;
- d'une cuve de migration pour recueillir les solvants de migration ;
- d'un détecteur à ultra-violet et
- d'un révélateur.

5 Méthodes

5.1 Constitution des lots

Au total quinze (15) rats ont été réparti au hasard en cinq lots de trois (3) animaux, dont quatre (4) lots essais et un lot témoin. Les animaux ont été conditionnés à la température de l'animalerie (20-25°C) avec un taux d'humidité de 75% et une photopériodicité de 12/24 heures. 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 menées selon les bonnes pratiques de laboratoire (OCDE, 1998).

5.2 Tests de détection des groupes chimiques

5.2.1 Recherche des stérols et les polyterpènes

Les stérols et les polyterpènes ont été recherchés par la réaction de Liebermann. Cinq (5) ml de chacun des trois extraits ont été évaporés sur bain de sable. Le résidu est dissout à chaud dans 1 ml d'anhydride acétique ; ont été ajoutés 0,5 ml d'acide sulfurique concentré au triturât. L'apparition, à l'interphase, d'un anneau pourpre ou violet, virant au bleu puis au vert, a indiqué une réaction positive (Békro *et al.*, 2007).

5.2.2 Recherche des polyphénols

La réaction au chlorure ferrique (FeCl_3) a permis de caractériser les polyphénols. Une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2% a été ajouté à 2 ml de chaque extrait (éthérique, méthanolique et aqueux). L'apparition d'une coloration bleu-noirâtre ou verte plus ou moins foncée fut le signe de la présence de polyphénols (Békro *et al.*, 2007).

5.2.3 Recherche des flavonoïdes

Les flavonoïdes ont été recherchés par la réaction à la cyanidine. Deux (2) ml de chaque extrait ont été évaporés et le résidu a été repris dans 5 ml d'alcool chlorhydrique dilué 2 fois. En ajoutant 2 à 3 copeaux de magnésium, il y a un dégagement de chaleur puis une coloration rose-orangé ou violacée. L'addition de 3 gouttes d'alcool isoamylique a intensifié cette coloration qui a confirmé la présence de flavonoïdes (Békro *et al.*, 2007).

5.2.4 Recherche des tanins

Les tanins catéchiques ont été recherchés à partir du réactif de Stiasny. Cinq (5) ml de chaque extrait ont été évaporés à sec. Après ajout de 15 ml du réactif de Stiasny au résidu, le mélange a été maintenu au bain-marie à 80°C pendant 30 min. L'observation d'un précipité en gros flocons a caractérisé les tanins catéchiques.

Pour les tanins galliques, nous avons filtré la solution précédente. Le filtrat est recueilli et saturé d'acétate de sodium. L'addition de 3 gouttes de FeCl₃, provoque l'apparition d'une coloration bleu-noir intense, signe de la présence de tanins galliques (Békro *et al.*, 2007).

5.2.5 Recherche des quinones libres ou combinées

Les substances quinoniques ont été recherchées à partir du réactif de Bornstraëgen. Deux (2) ml de chacun des 3 extraits ont été évaporés à sec. Le résidu est trituré dans 5 ml d'acide chlorhydrique au 1/5. Le triturât est versé dans un tube à essais. Il est ensuite porté au bain-marie pendant 30 min. Après refroidissement, il est extrait par 20 ml de chloroforme. L'ammoniaque diluée 2 fois (0,5 ml) a été ajoutée à la solution chloroformique. Une coloration rouge ou violette constituait le signe de la présence de quinones (Békro *et al.*, 2007).

5.2.6 Recherche des alcaloïdes

Les alcaloïdes ont été caractérisés à partir des réactifs de Bouchardat (réactif iodo-ioduré) et de Dragendorff (réactif à l'iodo-bismuthate de potassium).

Six (6) ml de chaque solution ont été évaporés à sec. Le résidu est repris par 6 ml d'alcool à 60°. L'addition de 2 gouttes du réactif de Dragendorff sur la solution alcoolique provoquait un précipité ou une coloration orangée. L'ajout de 2 gouttes du réactif de Bouchardat sur la solution alcoolique provoquait un précipité de coloration brun-rougeâtre et indiquait une réaction positive (Békro *et al.*, 2007).

5.2.7 Recherche des saponosides

Pour rechercher les saponosides, 10 ml de l'extrait total aqueux ont été versés dans un tube à essais. Le tube était agité pendant 15 s puis laissé au repos durant 15 min. Une hauteur de mousse persistante, supérieure à 1 cm indiquait la présence de saponosides (Békro *et al.*, 2007).

5.3 Essais chromatographiques

La technique chromatographique utilisée est la chromatographie sur couche mince (CCM), une méthode de séparation rapide et simple à mettre en œuvre.

5.3.1 Principe

La chromatographie est une méthode d'analyse permettant la séparation de deux ou plusieurs composés contenus dans un même mélange. Elle repose sur l'affinité préférentielle des substances à séparer par une phase stationnaire (fixe) et une phase mobile.

Deux substances seront séparables si l'une d'elles est plus fortement retenue dans la phase stationnaire et l'autre ayant tendance à se déplacer plus vite dans la phase mobile.

En CCM, le phénomène physico-chimique mis en jeu est l'adsorption. La phase stationnaire est constituée de l'adsorbant qui est un gel de silice ou d'alumine ou encore de cellulose. La phase mobile est un liquide (eau, solvants organiques) ou un mélange de liquides. Cette phase mobile est également appelée solvant de développement ou de migration ou l'éluant.

5.3.2 Mode opératoire

Tableau I : Tableau récapitulatif de l'identification des métabolites secondaires (Salisu *et al.*, 2016)

COMPOSES RECHERCHES	SUPPORT	SOLVANT DE DEVELOPPEMENT	REACTIF DE REVELATION
Flavonoïdes et polyphénols	Plaque de silice	Dichloromethane 6 Acetate d'éthyle 3 Ethanol 1	Acide chloridrique Taches, coloration jaunâtre
Tanins	Plaque de silice	Dichloromethane 6 Acetate d'éthyle 3 Ethanol 1	Chlorure ferrique 3% Taches, coloration bleu-noirâtre
Quinones	Plaque de silice	Dichloromethane 6 Acetate d'éthyle 3 Ethanol 1	Potasse alcoolique 5% Taches marons
Stérols et polyterpènes	Plaque de silice	Dichloromethane 6 Acetate d'éthyle 3 Ethanol 1	Alcool sulfurique 50% Taches marons
Alcaloïdes	Plaque de silice	Dichloromethane 6 Acetate d'éthyle 3 Ethanol 1	Dragendorff Taches orangée

❖ Préparation de la cuve

Au fond d'une cuve de migration, verser 100 mL de solvant de migration dans les proportions indiquées dans le tableau I et attendre un quart d'heure (saturation de la cuve).

❖ Dépôt des solutions à analyser

A l'aide d'une micropipette, faire des dépôts de 20 µL sur une ligne horizontale à 2 cm de la base de la plaque (deux dépôts consécutifs étant séparés de 2 cm).

❖ Développement et séchage du chromatogramme

Il s'agit de fermer hermétiquement la cuve (contenant le solvant) après y avoir introduit la plaque de silice. Ensuite, lorsque le front de solvant s'est déplacé de 8 à 10 cm, il faut arrêter l'expérience. Enfin, il faut retirer la plaque et la faire sécher jusqu'à l'élimination complète du solvant.

❖ Révélation

Elle consiste tout d'abord à repérer à l'aide du détecteur à UV les taches fluorescentes ensuite à pulvériser les réactifs de révélateurs appropriés et enfin, à observer les résultats

5.4 Détermination de la concentration de la solution

Pour déterminer la concentration de la solution médicamenteuse, un volume connu de la suspension buvable du remède est transvasé dans une cuvette en aluminium ou en porcelaine. La cuvette est ensuite introduite dans une étuve pour séchage pendant quelques jours à la température de 50 °C. L'extrait sec obtenu est pesé sur une balance électronique afin de déterminer sa masse. La masse de l'extrait sec obtenue permet de calculer la concentration de l'extrait dans un bidon de suspension. Ainsi, Pour une solution de 500 mL contenue dans le bidon, nous avons, après séchage et pesée, 15,629 mg ont été obtenus. La concentration est obtenue suivant la formule suivante :

$$C = \frac{m}{V} \quad C = \frac{15629}{500} = 31,26 \text{ mg/ml} \quad C = 31,26 \text{ mg/ml}$$

Avec :

m : la masse de l'extrait (mg) ;

C : la concentration de l'extrait (mg / ml) et

V : le volume de l'extrait (ml).

5.5 Expérimentations animales

- Calcul du volume de solution à administrer aux rats

$$V \text{ (ml)} = \frac{D \text{ (mg/g)} \times m \text{ (g)}}{C \text{ (mg/mL)}}$$

Avec :

m : la masse du sujet (mg)

D : la dose utilisée (mg/g de poids corporel) ;

C : la concentration de l'extrait (g/ml) et

V : le volume de l'extrait (ml).

5.5.1 Mode opératoire de la manipulation animale

La toxicité aiguë a été estimée conformément à la ligne directrice n°423 de l'OCDE, (2001).

Les souris ont été mises à jeun pendant 24 heures avant l'administration orale du produit. Après identification par marquage et pesée des rats, cinq lots de trois rats chacun ont été constitués et traités comme suit : lot 1 traité avec de l'eau distillée (2ml/100g) ; lots 2, 3, 4 et 5 traités avec l'extrait aqueux aux doses respectives 500, 1000, 2000 et 5000 mg/kg. Les observations individuelles ont été faites toutes les trente minutes durant les quatre premières heures puis chaque matin entre 9 et 10 heures sur 14 jours. Ces observations ont porté sur la piloérection, l'agressivité, la mobilité, la vigilance, l'état des selles, le vomissement et la mortalité. L'influence des différentes doses administrées a été appréciée à partir des données hématologiques et biochimiques sanguines.

5.5.2 Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été effectués au jour J14. Chez les animaux anesthésiés avec l'éther, le sang a été prélevé à l'aide d'une pipette que l'on a introduite lentement dans l'angle médial ou latéral de l'œil (Van *et al.*, 1998). Pour les besoins des analyses, le sang a été recueilli dans un tube sec et un tube contenant de l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) puis transporté au laboratoire pour analyse. Le sang contenu dans les tubes secs a été utilisé pour les tests biochimiques et celui contenu dans les tubes contenant l'EDTA ont servi pour les analyses hématologiques.

5.6 Etude hématologique

La numération formule sanguine a été effectuée immédiatement à partir des prélèvements sur des tubes EDTA par l'analyseur automatique URIT- 2900® (Kraus, 1980).

5.6.1 Principe

Le principe de comptage cellulaire de l'automate URIT-2900 est basé sur la variation de l'impédance. Ainsi, lorsque lorsqu'une quantité de 10 μ L du sang total est aspiré, les cellules passent à travers un orifice calibré. Un champ de courant continu est appliqué de part et d'autre de cet orifice. La cellule n'ayant pas la même conductivité que le milieu qui l'entoure, son passage à travers l'orifice entraîne une modification du courant établi entre les deux électrodes. Cette différence de courant est enregistrée, ce qui permet, à chaque passage de cellule leur comptage. De plus, la différence de courant étant proportionnelle au volume de la particule, celui-ci est mesuré en même temps que le comptage. Le volume est donc un critère de différenciation des populations de cellules sanguines puisque les plaquettes et les hématies d'une part et les leucocytes d'autre part ont des volumes distincts la plupart du temps.

Dans la chambre des mesures des globules blancs, l'échantillon reste pendant 10 secondes puis la taille et le nombre des leucocytes sont déterminés par impédancemétrie. Dans la chambre de mesure des globules rouges, la taille et le nombre d'érythrocytes et de thrombocytes sont aussi déterminés par la même méthode. A partir des valeurs mesurées, les autres paramètres sont calculés dans le microprocesseur de l'automate. Pendant le temps d'incubation, les érythrocytes sont dissous sous l'influence de la lyse et l'hémoglobine est libérée puis transformée en méthémoglobine. Une partie de l'échantillon de cette chambre est introduite dans la cuvette d'écoulement d'hémoglobine. La concentration en hémoglobine est mesurée par spectrophotométrie (Kraus, 1980).

5.6.2 Protocole expérimental

Avant la réalisation de la numération, les échantillons de sang sont bien homogénéisés par retournement successif et délicat afin d'éviter la formation de microcaillots. Manuellement, les tubes d'échantillon sont présentés verticalement à l'aiguille de l'automate et l'on l'actionne sur le bouton d'aspiration. Le tube d'échantillon est ensuite retiré verticalement une fois l'aiguille d'aspiration sortie du prélèvement. L'automate réalise l'analyse complète des paramètres hématologiques d'un échantillon au bout d'une minute à 35 secondes. L'appareil URIT-2900 est connecté à une imprimante graphique qui transcrit les résultats sur papier (Kraus, 1980).

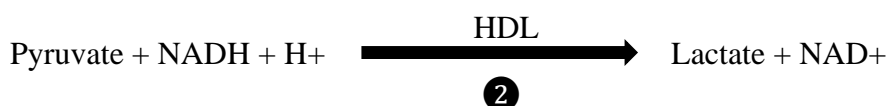
5.7 Etude biochimique

Le sang des tubes secs a été centrifugé à 4000 trs/mn pendant 10 minutes. Le sérum obtenu a permis le dosage de quelques marqueurs biochimiques de certains organes vitaux tels que le foie et les reins. Ainsi, les transaminases que sont l'Alanine aminotransférase (ALAT) et l'Aspartate aminotransférase (ASAT), le cholestérol total, les triglycérides et le cholestérol HDL ont constitué les marqueurs hépatiques. La créatinine a permis d'évaluer les fonctions rénales (Gella *et al.*, 1985).

5.7.1 Principe

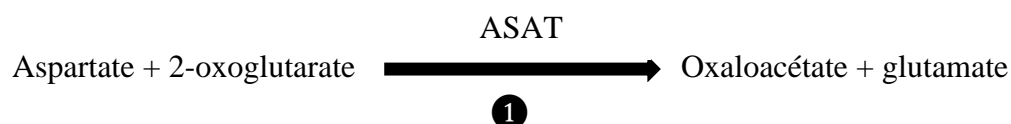
❖ Mesure de l'activité de l'Alanine Aminotransférase (ALAT)

Le groupe amine est transféré enzymatiquement par l'Alanine Aminotransférase présent dans l'échantillon à partir de l'Alanine vers l'atome de carbone du 2-oxoglutarate en produisant le pyruvate et du L-glutamate. Le pyruvate est réduit en lactate par le LDH présent dans le réactif avec oxydation simultanée du NADH en NAD. La réaction est suivie en mesurant à 340 nm, la diminution de l'absorbance due à l'oxydation du NADH en NAD⁺. Cette diminution est proportionnelle à l'activité de l'Alanine Aminotransférase présent dans le sérum par la méthode cinétique (Gella *et al.*, 1985).



❖ Mesure de l'activité de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT).

Le groupe amine est transféré enzymatiquement par l'Aspartate Aminotransférase présent dans l'échantillon à partir de l'Aspartate vers l'atome de carbone du 2-oxoglutarate en produisant l'oxaloacétate et du L-glutamate.

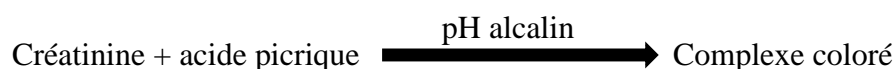


La réaction est suivie en mesurant à 340 nm, la diminution de l'absorbance due à l'oxydation du NADH en NAD⁺. Cette diminution est proportionnelle à l'activité de l'Aspartate Aminotransférase présent dans le sérum par la méthode cinétique (Gella *et al.*, 1985).



❖ CREATININE

La créatinine présente dans l'échantillon réagit avec l'acide picrique en milieu alcalin, pour donner un complexe coloré. On mesure la vitesse de formation de ce complexe dans des périodes initiales courtes, en évitant ainsi l'interférence d'autres composés par la méthode colorimétrique (Bartels & Böhmer, 1971).

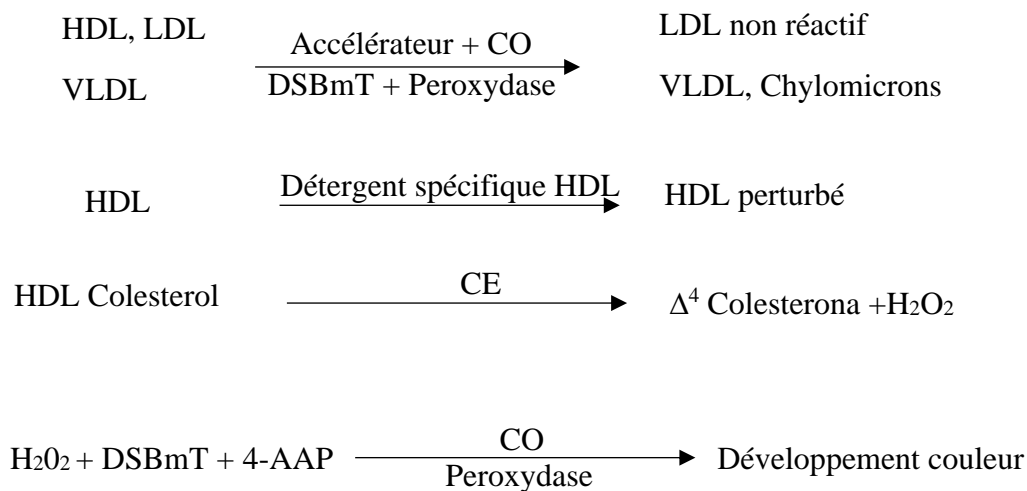


❖ CHOLESTEROL HDL

- Principe

Le dosage du cholestérol HDL direct est une méthode homogène pour mesurer directement les concentrations de cholestérol HDL dans le sérum ou le plasma sans avoir besoin d'un prétraitement hors ligne ou d'étapes de centrifugation. La méthode est dans un format à deux réactifs et dépend des propriétés d'un détergent unique, comme illustré. Cette méthode est basée

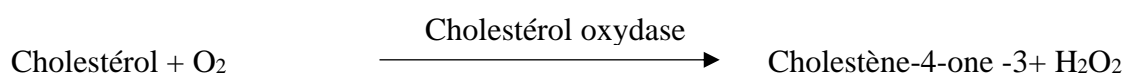
sur l'accélération de la réaction du cholestérol oxydase (CO) avec un cholestérol non HDL non estérifié et sur la dissolution du HDL sélectivement en utilisant un détergent spécifique. Dans le premier réactif, le cholestérol non HDL non estérifié est soumis à une réaction enzymatique et le peroxyde généré est consommé par une réaction peroxydase avec DSBmT donnant un produit sans couleur. Le second réactif consiste en un détergent capable de solubiliser le HDL spécifiquement, un cholestérol estérase (CE) et un coupleur chromogène pour développer une couleur pour la détermination quantitative du cholestérol HDL. On peut référer à ce processus comme étant la Méthodologie détergent sélectif et accélérateur (Barr *et al.*, 1951).



❖ Dosage du cholestérol total (CT)

- Principe

Le taux du cholestérol total est quantifié selon la méthode de Fasce *et al.*, (1982). Il est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino-4-antipyrine en présence du phénol et de la peroxydase. La détermination enzymatique est faite selon les réactions suivantes :



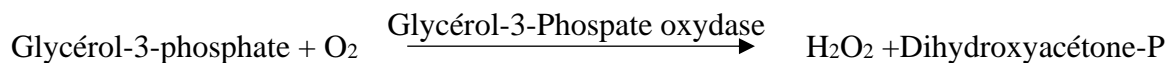
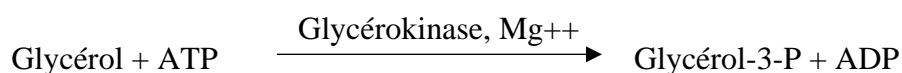
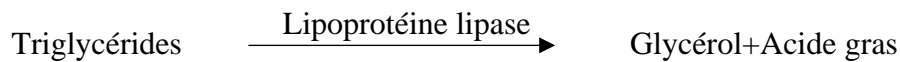


La quantité de quinonéimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol. Les densités optiques sont lues à une longueur d'onde égale à 505 nm (500-550) après une incubation de 5 min à 37 °C. La coloration reste stable pendant 30 min.

❖ Dosage des triglycérides (TG)

- Principe

Le dosage des triglycérides se fait par voie enzymatique. Par l'action de lipases spécialisées, lipoprotéines lipase (LPL), les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acide gras libre. Le glycérol est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate (G3P) et adénosine diphosphate (ADP) par glycérol kinase et ATP. Le G3P est ensuite converti par glycérol phosphate déshydrogénase (GPO) en Dihydroxy-acétone (DAP) et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ces derniers réagissent avec le 4-aminophenazone (4-AP) et le p-chlorophenol en présence de peroxydase (POD) pour donner un composé coloré en rouge. Le schéma réactionnel est le suivant :



La concentration en quinone colorée (rose) mesurée à 505 nm (500-550) est directement proportionnelle à la quantité de TG contenue dans l'échantillon (Fossati *et al.*, 1982).

5.8 Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée grâce au logiciel informatique d'analyses statistiques XLSTAT-PRO 7.1. Les résultats ont été analysés à l'aide des tests post hoc de Dunnett associés à une ANOVA à un facteur. Les valeurs sont données sous forme de moyennes suivies de l'erreur standard sur la moyenne.

Ces tests nous donnent le degré de significativité pour $p < 0,05$.

Les lettres a ($p < 0,05$) et b ($p < 0,01$) indiquent respectivement soit une baisse soit une augmentation significative ou très significative.

TROISIEME PARTIE :
RESULTATS ET DISCUSSION

6 Résultats

6.1 Screening phytochimique

Le test phytochimique a permis de mettre en évidence la présence des familles de composés chimiques dans l'extrait aqueux. La présence moyenne de tous les groupes de composés chimiques étudiés a été notée (tableau II).

Tableau II : Tableau récapitulatif des résultats de la caractérisation phytochimique (colorimétrique)

Echantillons	Stérols (Polyter- Pènes)	Polyphénols	Flavo- noïdes	Tanins		Quinones	Alcaloïdes		Saponosides
				cat	gal		Bou	Dra	
Réactions	+	++	++	++	-	+	+	+	++

cat : catéchiques

gal : galliques

bou : Bouchardat

dra : Dragendorff

- : Absence de la substance recherchée

+ : Présence à faible intensité de la substance recherchée

++ : Présence de la substance recherchée à intensité moyenne

6.2 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince a révélé la présence des familles des composés chimiques de l'extrait aqueux. Tous les groupes chimiques recherchés ont été identifiés (tableau III).

Tableau III : Résultats de la caractérisation phytochimique (CCM)

Composés recherchés	Stérols (Polyter- Pènes)	Polyphénols	Flavo- noïdes	Tanins	Quinones	Alcaloïdes
Solutions	+	+	+	+	+	+

+ : Présence de la substance recherchée

6.3 Evaluation de l'action du phytomédicament << ABRAHAM >> sur les paramètres hématologiques

6.3.1 Effet du phytomédicament sur les globules blancs

L'évolution du nombre de globule blanc en présence des doses indique une légère augmentation des globules blancs chez les rats des lots 2, 3 et 4 avec une augmentation plus

importante de ceux-ci chez les rats du lot 4 (12,600 cellules/ μ L) comparativement à celui du lot témoin (8,917 cellules/ μ L) (Figure 5).

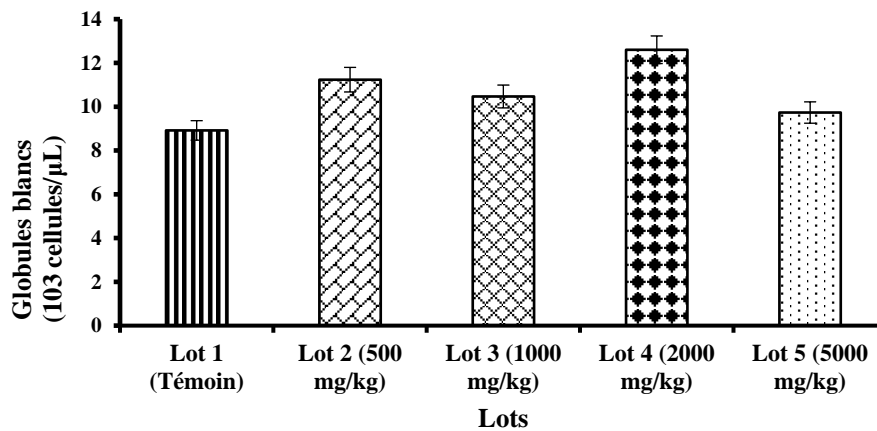
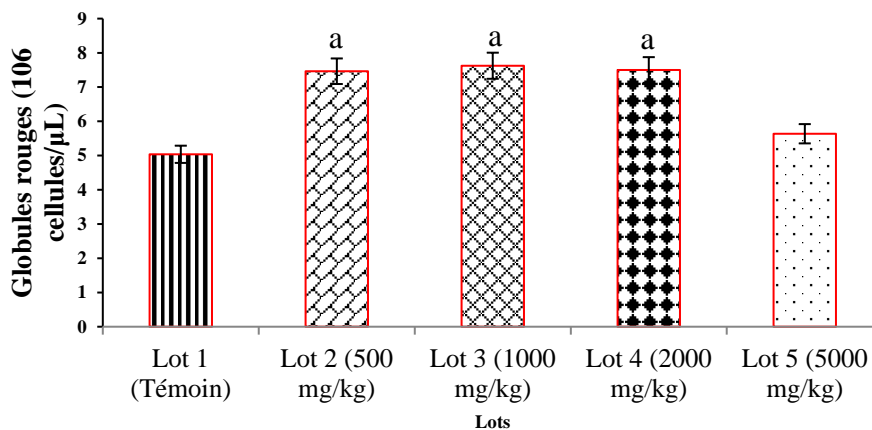


Figure 5 : Evolution des globules blancs en présence du phytomédicament

6.3.2 Effet du phytomédicament sur les globules rouges

L'administration du phytomédicament a entraîné une augmentation significative ($p < 0,05$) du nombre de globules rouges chez les rats des lots 2, 3, et 4 avec une légère augmentation de ceux du lot 5 (5,637 cellules/ μ L) par rapport au témoin (5,037 cellules/ μ L) (Figure 6).



a : $p < 0,05$

Figure 6 : Evolution des globules rouges en présence du phytomédicament

6.3.3 Effet du phytomédicament sur le taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine des rats des lots 2 (12,767 g/dL), 3 (12,433 g/dL) et 4 (12,367 g/dL) a significativement augmenté par rapport à celui des rats du lot témoin (9,533 g/dL)

(Figure 7). Cependant, le taux d'hémoglobine des rats du lot 5 est resté similaire à celui des témoins.

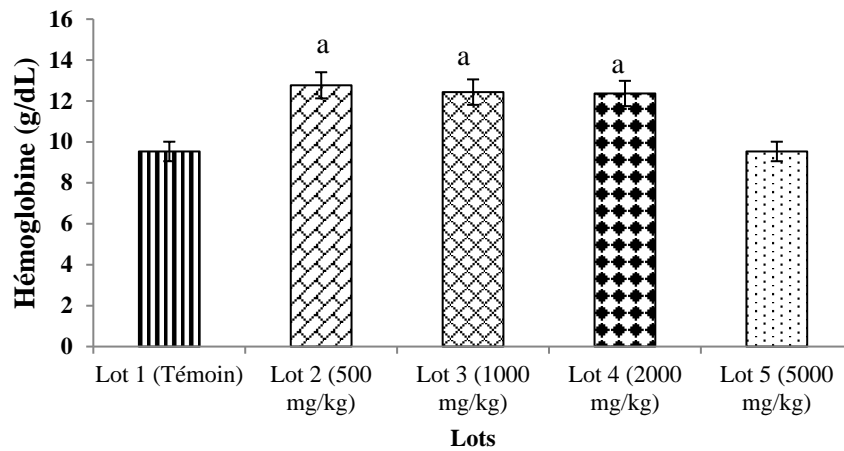


Figure 7 : Evolution des hémoglobines en présence du phytomédicament
a : $p < 0,05$

6.3.4 Effet du phytomédicament sur les plaquettes sanguines

L'administration du phytomédicament a entraîné une augmentation significative du nombre de plaquette sanguine chez les rats des lots 2 (657 cellules/ μL de sang), 3 (633,333 cellules/ μL de sang), et 4 (707 cellules/ μL de sang). Cependant, on remarque une légère diminution du nombre de cellules/ μL de sang chez les rats du lot 5 (450 cellules/ μL de sang) comparativement à celui des rats du lot témoin (500 cellules/ μL de sang) (figure 8).

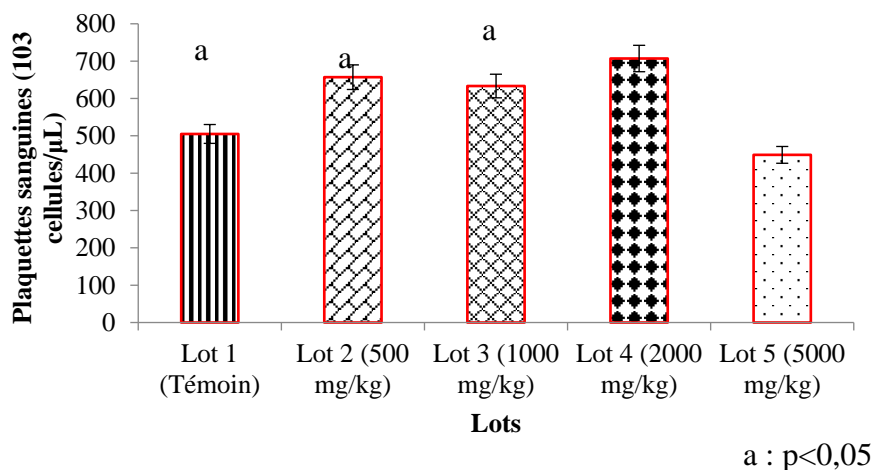


Figure 8 : Evolution des plaquettes sanguines en présence du phytomédicament
a : $p < 0,05$

6.4 Evaluation de l'action du phytomédicament << ABRAHAM >> sur les paramètres biochimiques

6.4.1 Effet du phytomédicament sur les transaminases (TGO ou ASAT)

Les valeurs moyennes de TGO des rats des lots 2 (128,900 UI/L), 3 (149,667 UI/L), 4 (136,567 UI/L), et 5 (128,733 UI/L), traités ont subi une diminution significative par rapport à celles des rats du lot témoin (206,233 UI/L) (figure 9).

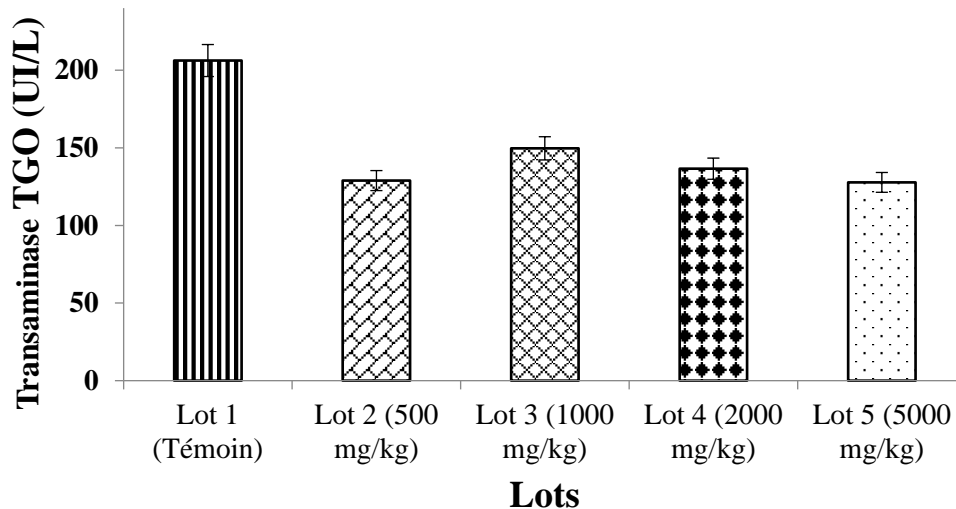


Figure 9 : Effet du phytomédicament sur l'activité des TGO chez les rats
a : $p < 0,05$

6.4.2 Effet du phytomédicament sur les transaminases (TGP ou ALAT)

Au niveau du TGP, les valeurs moyennes des lots 2 (97,433 UI/L), 3 (161,333 UI/L), 4 (157,267 UI/L), 5 (166,100 UI/L), traités connaissent une augmentation significative ($p < 0,05$) et très significative ($p < 0,01$) par rapport à celles du lot témoin (56,800 UI/L) (Figure 10).

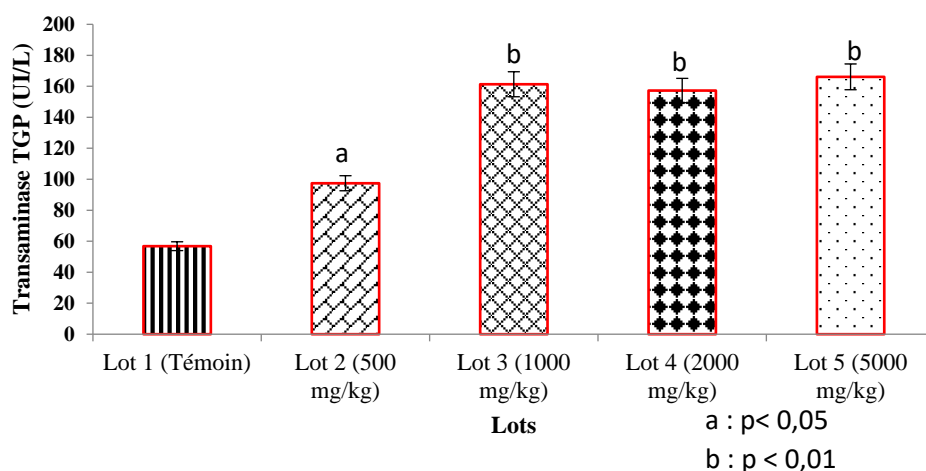


Figure 10 : Effet du phytomédicament sur l'activité des TGP chez les rats

6.4.3 Effet du phytomédicament sur la créatinine

La valeur moyenne de créatinine des rats du lot 2 (7,100 mg/dL) connaît une légère augmentation par rapport à celle des témoins (5,833 mg/dL) tandis que celle des rats des lots 3 (5,267 mg/dL), 4 (5,867 mg/dL) et 5 (5,233 mg/dL) subit une légère diminution (Figure 11).

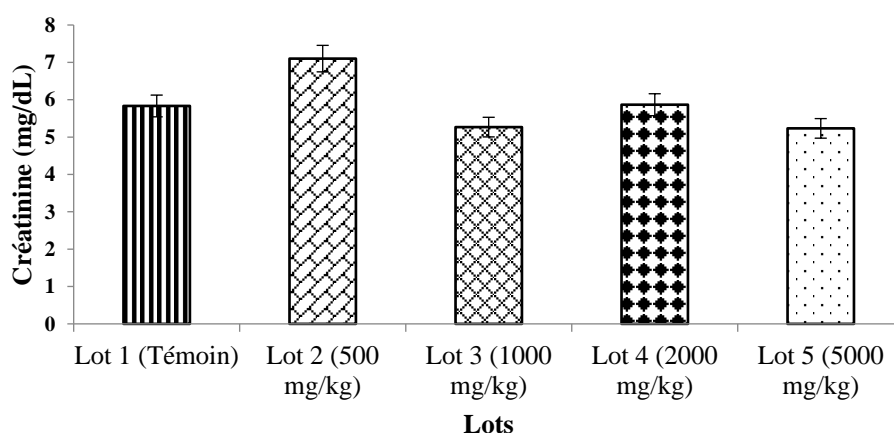


Figure 11 : Effet du phytomédicament sur la créatinine

6.4.4 Effet du phytomédicament sur le cholestérol total

Le taux de cholestérol des rats des lots 2, 3 et 5 a connu une hausse par rapport à celui des témoins après administration du phytomédicament. Néanmoins, on remarque une légère diminution de ce taux chez les rats du lot 4 (0,730 g/L) par rapport à celui des rats du lot témoin (0,747 g/L) (Figure 12). L'administration du phytomédicament n'a pas perturbé

significativement le taux sérique du cholestérol total chez les lots traités comparativement au taux observé chez les témoins.

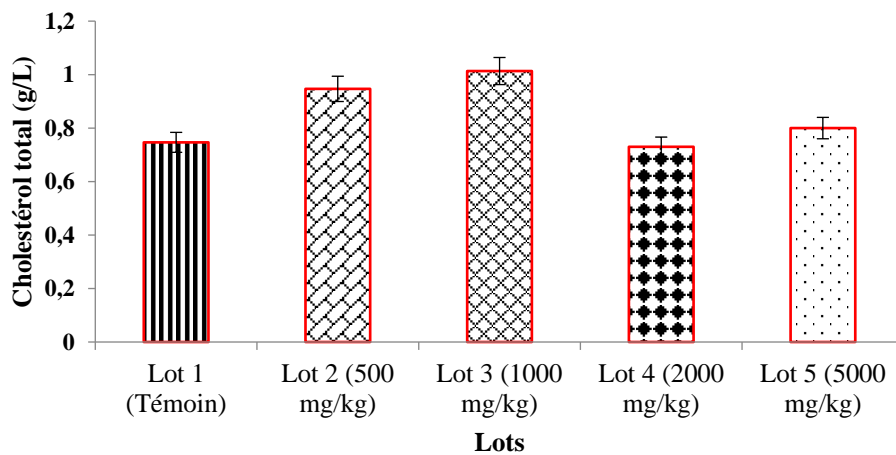


Figure 12 : Effet du phytomédicament sur le cholestérol total

6.4.5 Effet du phytomédicament sur les triglycérides

Une baisse des valeurs moyennes des triglycérides (significative ou non significative) a été observée chez l'ensemble des lots traités avec le phytomédicament comparativement au lot témoin (Figure 13).

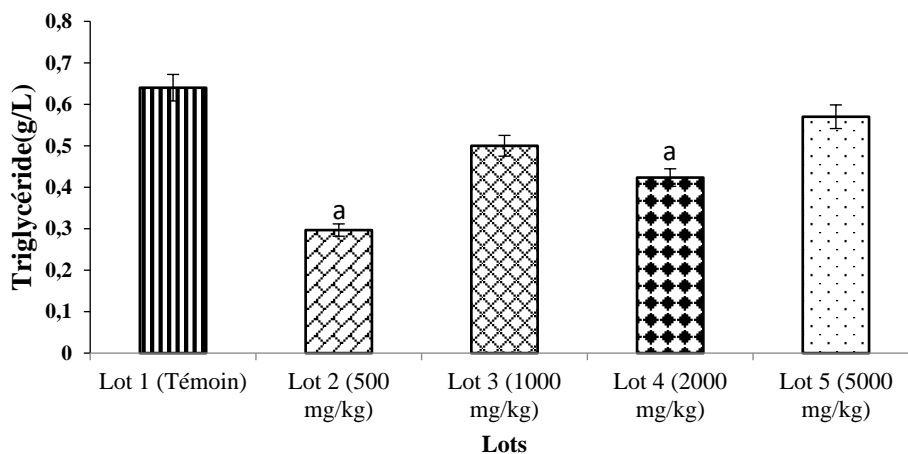


Figure 13 : Effet du phytomédicament sur les triglycérides

6.4.6 Effet du phytomédicament sur le cholestérol HDL

Le cholestérol HDL augmente, par rapport à celui des rats témoins (0,240 g/L), chez tous les rats des différents lots, avec une évolution plus marquée chez ceux du lot 2 (0,353 g/L) (Figure 14). Par contre, aucune différence significative n'a été observée entre les valeurs moyennes des lots traités et celles des lots témoins témoin.

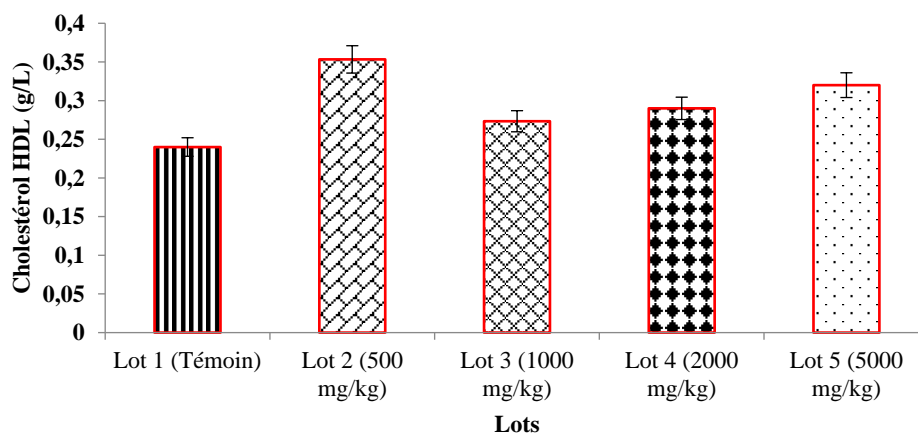


Figure 14 : Effet du phytomédicament sur le cholestérol HDL

Discussion

Le présent travail avait pour objectif de réaliser le tri phytochimique et d'évaluer chez le rat wistar, la toxicité aiguë d'un phytomédicament ivoirien « *ABRAHAM* » utilisé dans le traitement de l'hépatite B.

L'étude phytochimique basée sur les réactions en tube, a révélé que le phytomédicament renferme tous les groupes chimiques recherchés à savoir les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins, les quinones, les stérols, les alcaloïdes et les saponines. Ces résultats, confirmés à travers la CCM sont en accord avec ceux de Akakpo et al. (2020), qui en plus de ces composés, ont mis en évidence d'autres composés tels que les composés réducteurs et les protoantocyanes qui n'ont pas été recherchés dans cette étude.

La richesse de cet extrait aqueux en composés chimiques actifs pourrait expliquer l'utilisation traditionnelle des plantes qui le composent pour soigner de nombreuses maladies telles que l'aménorrhée, les céphalées, le diabète, la fièvre, la migraine, les œdèmes, le rhumatisme et l'ulcère gastrique. Plusieurs travaux réalisés ont montré que ces métabolites secondaires sont des indicateurs importants pour certaines activités pharmacologiques. En effet, les tanins sont des composés phénoliques connus pour leurs propriétés antioxydantes (Ebrahimzadeh *et al.*, 2010). Ces antioxydants pourraient ainsi activer la défense immunitaire et réduire les risques de cancer et des maladies dégénératives (Mpondo *et al.*, 2012). Quant aux saponines, ils auraient des propriétés tensioactives, antifongiques, antibactériennes et antivirales. Ils présenteraient également des activités protectrices des veines et des capillaires et une activité œdémateuse avec une activité hormonale (Macheix *et al.*, 2005). Les alcaloïdes auraient plusieurs propriétés biologiques (Okwu, 2007). Selon Badiaga (2011) les alcaloïdes sont très recherchés pour leur large spectre d'activités biologiques dont les propriétés antibiotiques, antiparasitaires, anesthésiques, antitumorales, anticancéreuses et analgésiques antalgiques et spasmolytiques. Les alcaloïdes possèderaient des actions sur le système nerveux central (Bruneton, 1999). Les stérols et les polyterpènes sont utilisés pour leurs propriétés antipyrétique et analgésique, Ils régulariseraient le métabolisme des protéines et des glucides, augmenteraient la synthèse des muscles et des os (Hossain *et al.*, 2013). Les flavonoïdes sont doués de propriétés antioxydantes, antiinflammatoires (Wang & Mazza, 2002) et analgésiques (Bittar *et al.*, 2000). Des études ont également montré que certains composés flavonoïdiques possèdent des propriétés sédatives, anticonvulsives et immunomodulatrices (Lyu & Park, 2005).

Les résultats de l'étude sur la toxicité aiguë ont indiqué une absence de signe de toxicité après l'administration des doses de 2000 et 5000 mg/kg de poids corporel (pc) du phytomédicament *ABRAHAM*. Tous les animaux ont survécu à l'issue des 14 jours d'observation, ce qui implique que la DL50 du phytomédicament est supérieure à 5000 mg/kg de pc. Selon la ligne directrice de l'OCDE 425 pour les essais de produits chimiques, l'extrait est classé dans la catégorie 5 du SGH et considéré comme une substance non toxique par voie orale (OCDE, 2008). Ce résultat est en harmonie avec celui de Marcus *et al.*, (2020) qui après administration de l'extrait éthanolique des feuilles de *M. acuminata* à la dose de 5000 mg/kg de pc n'ont observé aucun signe clinique et aucun mort chez les rats après 14 jours d'observation. Des chercheurs ont également montré que la DL50 de l'extrait aqueux de *Cymbopogon citratus* (Poaceae) est supérieure à 5000 mg/kg de pc après une administration unique chez le rat (Adeneye *et al.*, 2007).

La numération formule sanguine a été utilisée dans cette étude afin de quantifier le taux de globule blanc, de globule rouge, d'hémoglobine et de plaquette sanguine dans le sang des rats.

Au cours de la présente étude, il a été observé une augmentation du nombre de globules blancs, de globules rouges, de plaquettes sanguines et du taux d'hémoglobines des lots traités avec le phytomédicament comparativement au lot témoin. Une augmentation du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine chez les rats traités avec *ABRAHAM* serait bénéfique dans la prévention de l'anémie souvent associée à la présence du plasmodium chez les patients. Ces résultats corroborent ceux de Sanogo *et al.* (2007) qui ont montré que l'administration de phytomédicament à base d'*Argemone mexicana* aux doses de 300 mg/kg et de 1500 mg/kg entraîne une augmentation du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges. L'élévation du taux de globule blanc et de plaquette sanguine chez les rats traités indique directement un renforcement du système immunitaire (Hariri *et al.*, 2011). Ceci suggère que *ABRAHAM* renferme des substances bioactives qui ont un pouvoir amplificateur de la réponse immunitaire en augmentant le taux de globules blancs : le premier niveau défensif de l'organisme (Atsamo *et al.*, 2011). Les études de Kumar *et al.* (2011) ont montré que les flavonoïdes et les tanins participent au renforcement du système immunitaire. Ces résultats-ci sont donc en adéquation avec les leurs. De même, Jean-Paul *et al.* (2015) dans une étude ont montré que la consommation d'aliments avec une teneur élevée en alcaloïdes (5050 µg/kg d'aliment) entraîne une augmentation significative de la concentration en globules blancs, en lymphocytes et en plaquettes sanguines, traduisant ainsi une stimulation de la défense immunitaire. Les alcaloïdes de notre extrait pourraient être à la base de nos résultats.

Les résultats ont montré que l'administration du phytomédicament *ABRAHAM* aux animaux a entraîné une diminution de l'aspartate aminotransférase par rapport aux témoins contrairement à l'alanine aminotransférase qui a connu une hausse à toutes les doses. En effet, l'ASAT et l'ALAT sont des enzymes d'origine mitochondriale et cytoplasmique couramment analysées pour évaluer les dommages hépatiques (Dillon & Miller, 2016). 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 (Manda *et al.*, 2017). Leur activité est proportionnelle au degré de dommages hépatiques et sont donc bons indicateurs de l'hépatotoxicité (Pariente, 2013). Selon les études de Senior (2012), l'alanine aminotransférase cytosolique est en concentration beaucoup plus élevée dans le foie que l'aspartate aminotransférase. Néanmoins, la hausse du taux d'ALAT, dans le cadre de notre étude, pourrait traduire un effet néfaste sur le foie à forte dose. La diminution du taux de l'ASAT montre que le foie, et à un degré moindre les muscles n'ont pas été atteints.

Par ailleurs, la composition chimique de *ABRAHAM* pourrait fournir des indices sérieux pouvant permettre l'identification des composés chimiques à l'origine de son effet sur les enzymes hépatiques. En effet, selon notre étude, le phytomédicament est riche en flavonoïdes, molécules connues comme étant hépatoprotectrices (Narayana *et al.*, 2001). L'effet du phytomédicament sur le foie serait donc dû à la présence de flavonoïdes. Ces résultats signifient que *ABRAHAM* n'a eu aucun effet délétère sur la fonction hépatique des rats.

La créatinine est un excellent marqueur de la fonction rénale, son augmentation ou sa diminution reflète un dysfonctionnement rénal (Sirwal *et al.*, 2004). Les résultats de nos travaux n'ont indiqué aucune perturbation au niveau du taux de créatine. Ce qui indique un fonctionnement rénal normal. Ces résultats sont différents de ceux de Gbogbo *et al.* (2014), qui ont montré l'effet toxique d'un phytomédicament sur la fonction rénale par l'augmentation du taux sérique de la créatinine.

Le bilan lipidique effectué grâce au dosage du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides n'a indiqué aucune différence statistiquement significative entre les lots des rats traités et ceux des rats témoins, sauf les triglycérides des rats de tous les lots, et à toutes les doses, qui ont subi une baisse significative par rapport à ceux des lots témoins. Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres travaux réalisés sur des phytomédicaments chez les rats Wistar (Adebayo *et al.*, 2010). En somme, *ABRAHAM* n'a pas provoqué de perturbation sur les paramètres lipidiques lorsqu'il a été administré aux doses de 500 mg/Kg, 1000, 2000 et 5000 mg/kg de poids corporel.

Au regard donc des résultats obtenus, nous pouvons déduire que le produit n'a pas présenté une toxicité aiguë pour la majorité des paramètres testés, donc n'a pas d'influence sur la qualité et la fonction sanguine. Cela montre pratiquement l'innocuité du phytomédicament *ABRAHAM*, une recette traditionnelle utilisée dans le traitement de l'hépatite B en Côte d'Ivoire. Tous ces résultats suggèrent l'importance et la place grandissante de l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement de certaines pathologies en Afrique, en général, et en Côte d'Ivoire, en particulier.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le travail a porté sur le tri phytochimique et l'évaluation de la toxicité aiguë d'un phytomédicament ivoirien « *ABRAHAM* » utilisé dans le traitement de l'hépatite B. Au cours de ce travail, les études phytochimiques basées sur des tests spécifiques ont montré la présence des polyphénols, des flavonoïdes, des saponines, des alcaloïdes, des quinones, des polyterpènes et des stérols dans le phytomédicament. De plus, l'extrait administré par voie orale ne présente pas de toxicité aiguë pour une dose inférieure ou égale à 5000 mg/kg. Aucun signe de toxicité du point de vue comportemental n'a été observé. En outre, *ABRAHAM* n'a eu aucun effet néfaste sur les paramètres hématologiques ainsi que sur les paramètres biochimiques du foie et sur le bilan lipidique.

Cependant, d'autres travaux tels que l'action de *ABRAHAM* sur la glycémie et les tests de toxicité chronique par voie orale méritent d'être menés à l'effet de confirmer son caractère atoxique.

REFERENCES

- Abbas A.K., Lichtman A.H. & Pillai S. (2012). Cellular and Molecular Immunology, seventh edition. *Elsevier Saunders*, 25(156) : 56-85.
- Abdel-Misih S.R.Z. & Bloomston M. (2010). Liver Anatomy. *Surgical Clinics of North America*, 90(4) : 643- 653.
- Adebayo A.H., Zeng G.Z., Fan J.T., Ji C.J., He W.J., Xu J.J., Zhang Y.M., Akindahunsi A.A., Roseline K.R. & Tan N.H. (2010). Biochemical, haematological and histopathological studies of extract of *Ageratum conyzoides* L. In : *Sprague Dawley rats. Journal of Medicinal Plants Research*, 4(21) : 2264-2272. DOI : <http://10.5897/JMPR10.470>.
- Adeneye A.A. & Agbaje E.O. (2007). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citrates* Stapf in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 3(112) : 440-444.
- Akakpo-Akue J., Kplé T.K.M., Coulibaly K., AHON G.M., Fofié Y., Yapo-Crezoit. A., Zirihi G.N. & Kra A.K.M. (2020). Ethnobotanical study of medicinal plants used against sickle cell anaemia in the eastern part of the Côte d'Ivoire. *Journal of Animal and Plant Sciences*. 45(1) : 7839-7852.
- Alkurd A., Hamed T.R. & Al-Sayyed H. (2008). Tannin Contents of Selected Plants Used in Jordan. *Jordan Journal of Agricultural Sciences*, 4 : 265 - 274.
- Aniszewski T. (2015). Alkaloids : chemistry, biology, ecology, and applications : Elsevier masson, 23(524) : 469-622.
- Arimura G., Ozawa R., Shimoda T., Nishioka T., Boland W. & Takabayashi J. (2000). Herbivory- induced volatiles elicit defence genes in lima bean leaves. *Nature*, 406(6795) : 512-515. Doi : 10. 1038/ 35020072.
- Atsamo A.D., Nguelefack T.B., Datté J.Y. & Kamanyi A. (2011). 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 : 697 – 702.
- Ayoub B. (2018). Toxicologie générale- Généralités, formes d'intoxications, fiche technique, Université catholique, Mémoire, 50, San Antonio (Etats-Unis) : 14-29
- Badiaga M. (2011). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse de doctorat en Chimie Organique, UFR des Sciences et Techniques, Université de Bamako (Mali), 183 p.
- Barr D.P., Russ E.M. & Eder H.A. (1951). Protein-lipid relationships in human plasma. *American Journal of Medecine*, 11(480) : 326-396.

- Bartels H. & Bohmer M. (1971). Eine mikromethode zur kreatininbestimmung. *Clinica Chimica Acta*, 32 : 81-85.
- Bechmann L.P., Hannivoort R.A., Gerken G., Hotamisligil G.S., Trauner M. & Canbay A. (2012). The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *Journal of Hepatology*, 77(243) : 152-164.
- Békro Y.A., Békro J.A.M., Boua B.B., TRA B.F.H. & Ehilé E.E. (2007). Etude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia benthamiana* (Caesalpinaceae). *Revue des Sciences Naturelles*, 4(2) : 217-225.
- Bittar M., Maria de Sousa S., Yunes R., Lento R., Monache F.D. & Filho V.C. (2000). Antinociceptive activity of 13, 118- Binaringenin, a biflavonoid present in plants of the Guttiferae. *Planta Medica*, 66 : 84-86.
- Brüll V., Burak C. & Stoffel-Wagner B. (2015). Effets d'un extrait de peau d'oignon riche en quercétine sur la pression artérielle ambulatoire de 24 h et la fonction endothéliale chez les patients en surpoids ou obèses souffrant de (pré-) hypertension : un essai croisé randomisé en double aveugle contrôlé par placebo. *British Journal Nutrition*, 114 : 1263-1277.
- Bruneton J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie et plantes médicinales. Tec & Doc et médicales internationales, 3eme édition, Paris (France), 726 p.
- Cazaux J. (2002). Etude de plantes riches en tannins et de leur activité antihelminthique sur les parasites intestinaux de la chèvre. Mémoire de stage de DEA Agro-ressources, option Elaboration, Université Paul Sabatier, Toulouse (France), 53 p.
- Conrad J., Vogler B., Klaiber I., Roos G., Walter U. & Kraus W. (2001). Two triterpene esters from Terminalia macroptera bark. *Phytochemistry*, 48 : 647 - 650.
- Cornière A. (2014). Les alcaloïdes de l'ergot : mycotoxines ré-émergentes ? Toxinogénèse et toxicité pour l'homme et les animaux. *Life Sciences*, 65(4) : 337-353.
- Custodio J.M., Wu C.Y. & Benet L.Z. (2008). Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Advanced Drug Delivery reviews*, 60 : 717-733.
- Devkota K.P. & Sewald N. (2013). Terpenoid alkaloids derived by amination reaction. Natural products. Springer, Berlin (Allemagne) : 923-951.
- Dillon J. & Miller M.H. (2016). Gamma glutamyl transferase 'To be or not to be a liver function test ? *Annals of Clinical Biochemistry*, 53(6) : 629-631. DOI : 10.1177/0004563216659887.

- Dooley J.S., Lok A.S.F., Burroughs A.K. & Heathcote E.J. (2011). Sherlock's diseases of the liver and biliary system. *Blackwell science*, 12ème édition, Milan (Italie), pp 1-254.
- Dro B., Soro D., Koné M.W., Bakayoko A. & Kamanzi K. (2013). Evaluation de l'abondance de plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans le Nord de la Côte d'Ivoire. *Journal of Animal and Plant Science*, 3(17) : 2631-2646. DOI : <http://www.m.elewa.org/JAPS> [consulté le 20 .04. 2022].
- Dunnick J.K. & Hailey J.R. (1992). Études de toxicité et de cancérogénicité de la quercétine, un composant naturel des aliments. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19 : 423–431.
- Ebrahimzadeh M.A., Nabavi S.M., Nabavi S.F., Bahramian F. & Bekhradnia A.R. (2010). Antioxidant and free radical scavenging activity of *H. Officinalis* L., *V. Angustifolius*, *V. Odorata*, *B. hyrcana* and *C. Speciosum*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science*, 23(1) : 29-34.
- Ekataksin W. & Kaneda K. (1999). Liver microvascular architecture : an insight into the pathophysiology of portal hypertension. *Seminaire of Liver. Disease.*, 19 : 359-382.
- Fasce F., Clin & Chem (1982). CHOLESTEROL Test enzymatic colorimétrique (CHOD – PAP). *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 156(2) : 380-385.
- Formica J.V. & Regelson W. (1995). Examen de la biologie de la quercétine et des bioflavonoïdes apparentés. *Food Chem Toxicol*, 33(1) : 1061-1080.
- Fossati P., Prencipe I., Clin & Chem N. (1982). Triglycerides : méthode colorimétrique enzymatique (GOD-PAP). *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 156(2) : 360-365.
- Gbogbo M., Koné M., Bléyeré N., M., Yao K. E. & Yapo A. P. (2014). Effect of total aqueous stem bark extract of *Spondias monbin* L. on some biochemical and anthropometric parameters in wistar albinos rats. *International Journal of biosciences*, 4(7) : 1-8.
- Gella F. J., Olivella T., Cruz P. M., Moreno R., Durban R. & Gomez J. A. (1985). A simple procedure for routine détermination of aspartate aminotransférase and alanine aminotransférase with pyridoxal phosphate. *Clinica Chimica Acta*, 53 : 241-247.
- Gomé B.M., Kouakou K., Touré A. & Traoré F. (2011). Étude de la toxicité aiguë et subchronique de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* Linn. (Passifloraceae) chez les rats et les souris. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 5(5) : 1777-1789. DOI : <http://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v5i5.1> [consulté le 27 .05. 2022].
- Hage D.S. (2013). Reference module in chemistry, molecular sciences and chemical engineering. *Open Acces Journal*, 4(1) : 142-167.

- Hariri A.T., Moallem S.A., Mahmoudi M., & Hosseinzadeh H. (2011). The effect of crocin and safranal, constituents of saffron, against subacute effect of diazinon on hematological and genotoxicity indices in rats. *Phytomedicine*, 18 : 499 – 504.
- Havsteen B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3) : 67-202.
- Hervas G., Frutos P. & Giraldez F.J. (2003). Effect of different doses of quebracho tannins extract on rumen fermentation in ewes. *Animal Feed Science Technology*, 109 : 65-78.
- Hodgson E. (2004). A textbook of modern toxicology, 3th edition. *Tropical Biomedicine*, New York (USA), Wiley 550 p.
- Hogaboam B., Warzecha H. & Stöckigt D. (1999). Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Hepato-Gastro-entérologie*, 134 : 1655-1669.
- Hossain M.A., Riyami Q.A., Raqmi A.K.A.S.A., Mijizy Z.H. A. & Weli A.M. (2013). Study of total phenol, flavonoids contents and phytochemical screening of various leaves crude extracts of locally grown *T. hymus vulgaris*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(9) : 705-710.
- Hotti H. & Rischer H. (2017). The killer of Socrates : Coniine and related alkaloids in the plant kingdom. *Molecules*, 22 (11) : 1962.
- Hu Y., Yanhong S., Jing Z. & Cohen D. (2009). Synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés de flavonoïdes en tant qu'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à double liaison. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal chemistry*, 24 : 372–380.
- INRS (2018). www.inrs.fr/demarche/evaluation-risques-professionnels.html [consulté le 20 .05. 2022].
- Jean B. (2009). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.) : Lavoisier. Paris (France), 176 p.
- Jean-blain C. (2000). Aspects nutritionnels et toxicologiques des tanins. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 149 : 911-920
- Jean-Paul M., Patrick C., Philippe P., Isabelle P.O. & Maria V.L. (2015). Impact de la masse d'ergot et de la teneur en alcaloïdes dans l'aliment sur les performances de croissance du porcelet sevré. *Journées de Recherche Porcine*, 47 : 111-112.
- Kandé B., Yao K., Allah K.E. & Koné M.W. (2018). Enquête sur l'utilisation et l'effet des médicaments à base de plantes chez les patients hépatiques hospitalisés du Centre Hospitalier Universitaire de Cocody en Côte d'Ivoire. *Journal of Applied Biosciences*, 130 : 13220 – 13231. DOI : <https://10.4314/jab.v130i1.9> [consulté le 22 .05. 2022].

- Kanyonga P., Zellou A., Essassi M. & Cherrah Y. (2010). Synthèse et évaluation de l'activité pharmacologique de la 4-phényl-1, 5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 4(1) : 321-346.
- Kar A. (2007). Terpenoids. *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. New Age International Limited*, 77 : 215-328.
- Kato K., Mori H. & Fujii M. (1984). Absence d'effet promoteur de la quercétine sur la carcinogénèse de l'acétate de méthylazoxyméthanol chez le rat. *Journal of Toxicological Sciences*, 9 : 319-25.
- Klaas V., Thoppil R.J. & Bishayee A. Terpenoids as potential chemopreventive and therapeutic agents in liver cancer. *World Journal of Hepatology*, 3 : 228-249.
- Knekt P., Jarvinen R. & Seppanen R. (1997). Les flavonoïdes alimentaires et le risque de cancer du poumon et d'autres néoplasmes malins. *American Journal of Epidemiology*, 146 : 223-30.
- Kraus A. L. (1980). Research methodology in the Laboratory Rat. *New York Academic Press*, 2 : 1-30.
- Krief S. (2003). Métabolites secondaires des plantes et comportement animal : surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. *Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS* 128 p.
- Kroa E., Diaby B., Niaré A., Traoré Y., Ahoussou E.M., Yao G.H.A., Coulibaly G.S. & Kouassi D. (2014). Analyse de la collaboration entre médecines traditionnelle et moderne dans la région du Sud Bandama (Côte d'Ivoire). *Revue CAMES-Série Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaine*, 17(1) :21-27. DOI : <http://publication.lecames.org/index.php/pharm/article/view/237/137>.
- Kumar S., Gupta P., Sharma S. & Kumar D., (2011). A review on immunostimulatory plants. *Journal of Chinese integrative Medicine*, 9 (2) : 117-128.
- Lee Y., Yuk D. & Lee J. (2009). L'épigallocatechine-3-gallate empêche l'élévation induite par les lipopolysaccharides de la génération de β amyloïde et du déficit de mémoire. *Réseau cervical*, 1250 : 164-174.
- Liao P., Hemmerlin A., Bach T.J. & Chye M.L. (2016). The potential of the mevalonate pathway for enhanced isoprenoid production. *Biotechnology Advances*, 34(5) : 697-713. Doi : 10.1016/j.biotechadv.

- Lyu S.Y. & Park W.B. (2005). Production of cytokine and NO by RAW 264.7 macrophages and PBMC in vitro incubation with flavonoids. *Archives of Pharmaceutical Research*, 5 : 537-81.
- Macheix J.J., Fleuriet A. & Jay-Allemand C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Presses Polytechniques et Universitaires Romandes (PPUR) : Lausanne, Suisse, 221p.
- Malarkey D.E., Johnson K., Ryan L., Boorman G. & Maronpot R.R. (2005). New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicologic Pathology*, 33 : 27-34.
- Manda P., Manda O., Obouo M., Manda V., Kroa E. & Dano S.D. (2017). Étude des toxicités aiguë et subaiguë du remède « NATURE » utilisé dans le traitement du paludisme. *Revue Ivoirienne des Sciences et Technologie*, 29 : 145 - 158. <http://www.revist.ci> [consulté le 24 .04. 2022].
- Marcus D.A., Ayodeji O.O., Kolade O.F. & Adetunji J.A. (2020). Justifying the antidiabetic ethnomedicinal claim of *Massularia acuminata* through its antihyperglycaemic activity. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 8 (2) : 140-167.
- Marieb E.N. & Hoehn K., (2015). Anatomie et physiologie humaines. 9ème édition, Pearson, New York (Etats-Unis). 58 : 1023-1038.
- Martin V.J.J., Pitera D.J., Withers S.T., Newman J.D. & Keasling J.D. (2003). Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nature Biotechnology* ; 21(7) :796-802. Doi : 10. 1038/ nbt833.
- Matsuura H.N. & Fett-Neto A.G. (2015). Plant alkaloids : main features, toxicity, and mechanisms of action. *Plant toxins*, 6 : 1-15.
- Monfort A.A.F. (2016). Les médicaments responsables d'hépatotoxicité chez les animaux de compagnie. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Paris (France) 175 p.
- Mpondo M.E., Dibong S.D., Ladoh, Y.C.F., Priso, R.J. & Ngoye A. (2012). Les plantes à phénols utilisées par les populations de la ville de Douala. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 15 : 2083-2098.
- Mueller-harvey I. (2006). Unravelling the conundrum of tannins in animal nutrition and health. *Journal of the Science Food and Agriculture*, 86 : 2010-2037.
- Mueller-Harvey I., Bee G., Dohme-Meier F., Hoste H., Karonen M., Kölliker R., Lüscher A. & Waghorn G.C. (2018). Benefits of condensed tannins in forage legumes fed to ruminants : importance of structure, concentration and diet composition. *Invited review Crop Science*, 59 : 861-885. DOI : 10.2135/cropsci2017.06.0369.

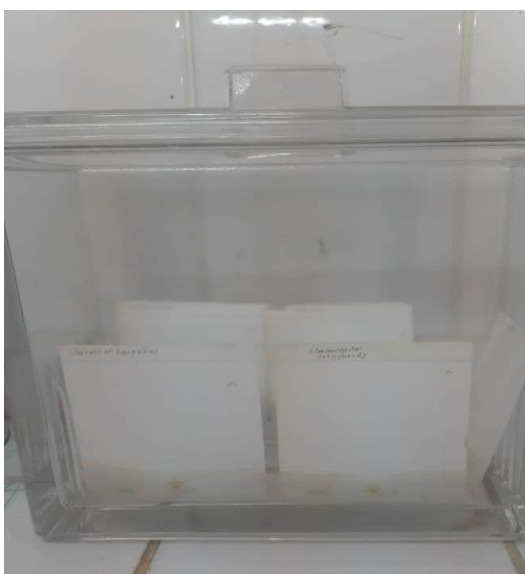
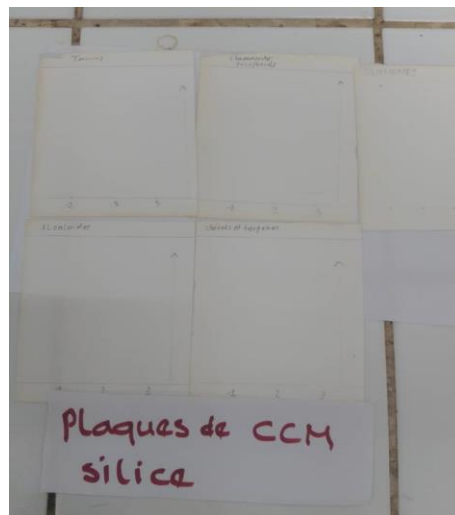
- Najem M., Belaidi R., Harouak H., Bouiamrine E.H., Ibijbijen J. & Nassiri L. (2018). Occurrence de plantes toxiques en phytothérapie traditionnelle dans la région du Moyen Atlas central Maroc. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 35 (2) : 5651-5673. DOI : <http://www.m.elewa.org/JAPS> [consulté le 05 .05. 2022].
- Narayana R.K., Reddy S.M., Chaluvadi M.R. & Krishna D.R. (2001). Bioflavonoids classification, Pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology*, 33 : 2-16.
- Natesan V., Mani R. & Arumugam R. (2016). Review Clinical aspects of urea cycle dysfunction and altered brain energy metabolism on modulation of glutamate receptors and transporters in acute and chronic hyperammonemia. *Biomedicinal and Pharmacotherapy*, 81 : 192-202.
- OCDE. (2001). Harmonized Integrated Hazard Classification system for Human Health and Environmental Effects of Chemical substances, part 2, OECD Paris : 20-24. <https://www.oecd.org/fr/> [consulté le 18 .05. 2022].
- OCDE. (2008) a. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : Toxicité orale aiguë - Méthode de l'ajustement des doses, 29 p.
- OCDE. (2008) b. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Essai n°407 : Toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours sur les rongeurs, 25 p.
- OCDE. (2009). Ligne directrice 452 de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, études de toxicité chronique, 16 p.
- OCDE. (2018). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : Études de toxicité chronique, 18 p.
- Okwu D.E. (2007). Effects of the repeated distribution of sainfoin hay on the resistance and the resilience of goats naturally infected with gastrointestinal nematodes. *Science and Biotechnology*, 1(1) : 90-96.
- OMS. (2002). Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. Organisation Mondiale de la Santé, Genève (Suisse) 118 p. <https://www.who.int/fr> [consulté le 04 .05. 2022].
- OMS. (2004). Qualité et innocuité des médicaments : systèmes de réglementation. Cinquante-septième Assemblée mondiale de la santé. Point 12.12 de l'ordre du jour provisoire du 19 avril 2004, Genève (Suisse), 99 p. <https://www.who.int/fr> [consulté le 04 .05. 2022].
- Owens C., Baergen R. & Puckettc D. (2014). Online Sources of Herbal Product Information. *American Journal of Medecine*, 127(2) : 109-115. DOI : <http://10.1016/j.amjmed.2013.09.016> [consulté le 18 .05. 2022].

- Pariante A. (2013). Cytolyse hépatique (augmentation des aminotransférases) chez l'adulte. *Hepato-Gastro-entérologie*, 20 : 630639. DOI : <http://10.1684/hpg.2013.0916> [consulté le 20 .05. 2022].
- Pietta P. (2001). Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63 (7) : 1035-1042.
- Rhiouani H., El-Hilaly J., Israili Z.H. & Lyoussi B. (2008). Acute and sub-chronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniaria glabra* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(3) : 378-386. DOI : <http://10.1016/j.jep.2008.05.009> [consulté le 06 .05. 2022].
- Richelle M., Tavazzi I. & Offord E. (2001). Comparison of the antioxidant activity of commonly beverages (coffee, cacao, and tea) prepared per cup serving. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 : 3438-3442.
- Rochfort S., Parker A.J. & Dunshea F.R. (2008). Plant bioactives for ruminant health and productivity. *Phytochemistry*, 69 : 299-322.
- Salisu A., Abbas I.T., Musa A., Barde M., Usman A., Sani K.S., (2016). Phytochemical screening and antiplasmodial studies of leaves and stem bark extracts of *isoberlina doka katsina*. *Journal of Natural and Applied Sciences*, 5(186) : 14-19.
- Sanogo R., Djimde A., Guirou C., Doumbia L., Maiga A., Doumbo O., Diallo D. (2008). Etude de la toxicite sub -chronique du décocte d'*Argemone mexicana* L. *Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaines*, 15 : 26 – 31.
- Sendensky A. & Dufour J.F. (2011). Liver physiology In Chronic liver failure mechanisms and management. *Humana press*, Cambridge (USA) 77 : 33-46.
- Senior J.R. (2012). Alanine Aminotransférase : A Clinical and regulatory tool for detecting liver injury—past, present, and future. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92 : 332-9.
- Simon J.B. (2005). Hépatopathie médicamenteuse. Principes fondamentaux de gastro entérologie. *États pathologiques et démarches thérapeutiques*, 5ème édition, Janssen-Ortho Inc, Paris (France), 121 p.
- Sirwal I. A., Banday K. A., Reshi A. R., Bhat M. A. & Wani M.M. (2004). Estimation of Glomerular Filtration Rate (GFR). *JK Science : Journal of Medical Education & resarch*, 6(3) : 121–123.
- Starvic B. (1984). Flavonoïdes alimentaires mutagènes. *Federation Proceedings*, 43 : 23-44.
- Stöckigt J., Sheludko Y., Unger M., Gerasimenko I., Warzecha H. & Stöckigt D. (2002). High-performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and capillary

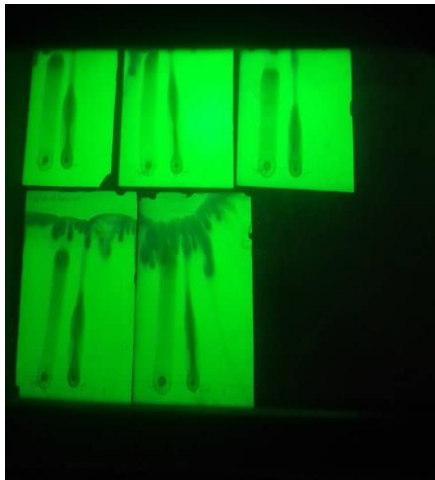
- electrophoretic- electrospray ionization mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups. *Journal of chromatography*, 967 : 85-113.
- Taub R., Bansal M. & Lei W. (2003). Roles of cytokines and growth factors in liver regeneration, repair and fibrosis after liver injury, IN : *Drug-Induced Liver Disease*, 1st Edition, N. Kaplowitz and L.D. DeLeve (Eds), Marcel Dekker, New York (USA), 270 p.
- Van H.H., Baumans, V. & Brandt C.J.W.M. (1998). Orbital sinus blood sampling in rats as performed by different animal technicians : the influence of technique and expertise- *Laboratory Animals*, 32 : 377-386.
- Wagner H., (1983). Drogen analyse, Dünnschicht chromatographische. Analyse von Arzneidrogen. *Springer Verlag*, Berlin Heidelberg, Allemagne, 522 p.
- Wang J. & Mazza G. (2002). Effects of anthocyanins and other phenolic compounds on the production of tumor necrosis factor α in LPS/IFN- γ -activated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (4) : 850–857.
- Ward F.M. & Daly M.J. (1999). Hepatic disease. In : *Clinical pharmacy and therapeutics* (Walker R, Edwards C. (eds.). Churchill Livingstone, New York (USA), 277p.
- Zenk M.H. & Jueng M. (2007). Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry*, 68 : 2757-2772. 22. <http://database.prota.org/recherche.htm> [consulté le 12 .05. 2022].
- Zhu B.T., Ezell E.T. & Liehr J.G. (2001). Catécholo -catalyse rapide de la méthyl transférase O -méthylation des flavonoïdes mutagènes. L'inactivation métabolique comme raison possible de leur absence de cancérogénicité in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 269 : 292–299.

Annexes

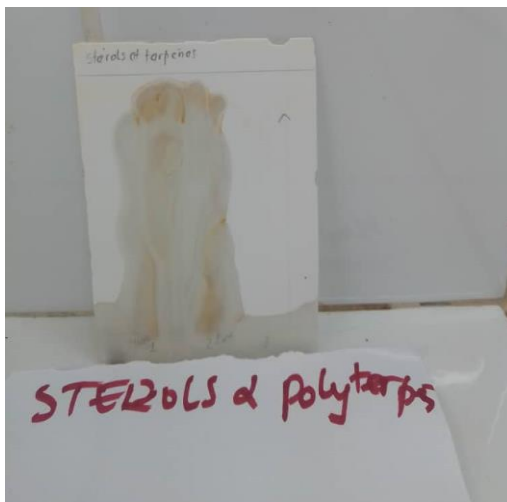
Annexe 1 : matériel utilisé pour la chromatographie sur couche mince



Annexe 2 : migration des métabolites



ALCALOÏDES



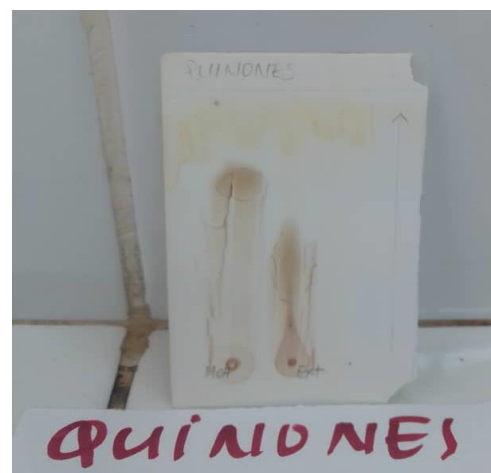
STÉROLS et Polyterps



**FLAVONOÏDES
Polyphénols**



TANNINS



QUINONES

RESUMÉ

L'usage des plantes à des fins thérapeutiques est très ancien. De nos jours encore, elles sont utilisées par une frange partie de la population mondiale. Le présent travail a porté sur le tri phytochimique et l'évaluation de la toxicité aiguë d'un phytomédicament ivoirien « *ABRAHAM* » utilisé dans le traitement de l'hépatite B, chez le rat Wistar albinos. Pour ce faire, le phytomédicament *ABRAHAM* a été administré, à dose unique, par voie orale à quatre lots de rats, aux doses de 500, 1000, 2000 et 5000 mg/kg de poids corporel. Les animaux ont été observés pendant 14 jours. Par la suite, les principaux composés chimiques ainsi que les paramètres hématologiques et biochimiques sanguins ont été étudiés. Le screening phytochimique a révélé la présence des polyphénols, des flavonoïdes, des tanins, des quinones, des polyterpènes et stérols, des alcaloïdes et des saponines. Ces résultats, sont confirmés à travers la chromatographie sur couche mince. Par ailleurs, le phytomédicament ne perturbe pas de façon significative les paramètres hématologiques constitués du taux de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes sanguines et d'hémoglobine. Enfin, *ABRAHAM* n'a eu aucun effet néfaste sur les marqueurs hépatiques, rénaux et le bilan lipidique sériques des rats traités.

Mots clés : Toxicité, *ABRAHAM*, rat, hématologiques, biochimiques.

ABSTRACT

The use of plants for therapeutic purposes is very old. Even today, they are used by a fraction of the world's population. This work focused on the phytochemical sorting and the evaluation of the acute toxicity of an Ivorian phytomedicine "*ABRAHAM*" used in the treatment of hepatitis B, in Wistar albino rats. To do this, the phytomedicine *ABRAHAM* was administered, in a single dose, orally to four groups of rats, at doses of 500, 1000, 2000 and 5000 mg/kg of body weight. The animals were observed for 14 days. Subsequently, the main chemical compounds as well as hematological and blood biochemical parameters were studied. Phytochemical screening revealed the presence of polyphenols, flavonoids, tannins, quinones, polyterpenes and sterols, alkaloids and saponins. These results are confirmed through thin layer chromatography. Moreover, the phytomedicine does not significantly disturb the hematological parameters consisting of the rate of red blood cells, white blood cells, blood platelets and hemoglobin. Finally, *ABRAHAM* had no adverse effect on hepatic, renal markers and serum lipid profile of treated rats.

Keywords : Toxicity, *ABRAHAM*, rat, hematological, biochemical.