



UNIVERSITE
JEAN LOROUGNON GUEDE
UFR AGROFORESTERIE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

Union-Discipline-Travail
.....

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de
la Recherche Scientifique

THESE DE DOCTORAT

Mention : Biologie-Santé

Spécialité : Biochimie/Toxicologie

Evaluation des risques toxicologiques des extractibles
issus de quelques mixtures alcoolisées appelées
"Racines" vendues dans les communes d'Abobo et
Yopougon (District d'Abidjan)

ANNEE : 2023-2024

N° D'ORDRE : 115

CANDIDATE

Nom : ABOLI

Prénoms : Tano-Bla Félicité

JURY

Président : M. SORO Dogniméton, Professeur Titulaire,
Université Jean Lorougnon GUÉDÉ

Directeur : M. KPOROU Kouassi Elisée, Maître de Conférences,
Université Jean LOROUGNON GUÉDÉ

Rapporteur : M. BOLOU Gbouhoury Eric-Kévin, Maître de Recherche,
Université Félix HOUPHOUËT BOIGNY

Examineur : M. OBOUAYEBA Abba Pacôme, Maître de Conférences,
Université Jean Lorougnon GUÉDÉ

Examineur : Mme DEFFAN Zranseu Ange Bénédicte, Maître de
Conférences, Université Jean Lorougnon GUÉDÉ

Soutenue publiquement le
le 28 Novembre 2024

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	i
DEDICACE	viii
AVANT-PROPOS	viii
REMERCIEMENTS	ix
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	xii
LISTE DES TABLEAUX	xiii
LISTE DES FIGURES	xv
LISTE DES ANNEXES	xvii
INTRODUCTION	1
PARTIE I : GENERALITES	5
1.1. Brevages alcoolisés	6
1.2. Plantes entrant dans la composition des breuvages alcoolisés sélectionnés.	7
1.2.1. Aframomum melegueta Roscoe	7
1.2.1.1. Position Systematique	7
1.2.1.2. Description botanique de la plante	7
1.2.1.3. Usages traditionnels	8
1.2.1.4. Données toxicologiques	8
1.2.2. <i>Alchornea cordifolia schumach. & thonn</i>	9
1.2.2.1. Position systématique	9
1.2.2.2. Description botanique de la plante	9
1.2.2.3. Usages traditionnels	10
1.2.2.4. Données toxicologiques	10
1.2.3. <i>Khaya senegalensis</i> Desr. A. Juss	11
1.2.3.1. Position systématique	11
1.2.3.2. Description botanique de la plante	11
1.2.3.3. Usages traditionnels	12
1.2.3.4. Données toxicologiques	12
1.2.4. <i>Ficus ovata</i> Vahl	13
1.2.4.1. Position systématique	13
1.2.4.2. Description botanique de la plante	13
1.2.4.3. Usages traditionnels	14
1.2.4.4. Données toxicologiques	14

1.2.5. <i>Monodora myristica</i> Gaertn.....	15
1.2.5.1. Position systématique.....	15
1.2.5.2. Description botanique de la plante.....	15
1.2.5.3. Usages traditionnels.....	16
1.2.5.4. Données toxicologiques.....	16
1.2.6. <i>Piper guineense</i> Schumach. & Thonn.....	16
1.2.6.1. Position systématique.....	16
1.2.6.2. Description botanique.....	17
1.2.6.3. Usages traditionnels.....	17
1.2.6.4. Données toxicologiques.....	18
1.2.7. <i>Picralima nitida</i> Stapf.....	18
1.2.7.1. Position systématique.....	18
1.2.7.2. Description botanique de la plante.....	18
1.2.7.3. Usages traditionnels.....	19
1.2.7.4. Données toxicologiques.....	19
1.2.8. <i>Uvaria afzelii</i> Sc. Elliot.....	20
1.2.8.1. Position systématique.....	20
1.2.8.2. Description botanique de la plante.....	20
1.2.8.3. Usages traditionnels.....	21
1.2.8.4. Données toxicologiques.....	21
1.2.9. <i>Xylopiya aethiopica</i> Dunal.....	22
1.2.9.1. Position systématique.....	22
1.2.9.2. Description botanique de la plante.....	22
1.2.9.3. Usages traditionnels.....	23
1.2.9.4. Données toxicologiques.....	23
1.3. Toxicité des plantes médicinales.....	23
1.4. Métabolites secondaires à l'origine de la toxicité des produits à base de plantes.....	24
1.4.1. Alcaloïdes.....	24
1.4.2. Glycosides.....	25
1.4.3. Protéines et peptides.....	26
1.4.4. Oxalates.....	26
1.4.5. Saponosides.....	27
1.4.6. Terpènes.....	28
1.4.7. Flavonoïdes.....	29

1.4.8. Tanins	29
1.4.9. Quinones.....	30
1.5. Objectifs des tests de toxicité sur les produits à base de plantes.....	31
1.5.1. Définition de la toxicité.....	31
1.5.2. Toxicité aiguë.....	32
1.5.3. Toxicité subaiguë	33
1.5.4. Toxicité chronique.....	33
1.6. Voies d'administration des substances en étude expérimentale de la toxicité.....	34
1.6.1. Injection intrapéritonéale.....	35
1.6.2 Administration par voie orale.....	35
1.7. Organes cibles d'intoxication.....	35
1.7.1. Hépatotoxicité	35
1.7.1.1. Structure anatomique et fonctionnelle du foie hépatotoxicité.....	35
1.7.1.2. Lésions hépatiques	37
1.7.1.3. Mesure des activités enzymatiques du foie	39
1.7.2. Néphrotoxicité.....	39
1.7.2.1 Structure anatomique et fonctionnelle des reins	39
1.7.2.2. Tests biochimiques pour évaluer le taux de filtration glomérulaire.....	41
1.7.3. Hématotoxicité	41
1.7.4. Toxicité au niveau des marqueurs lipidique et glucidique.....	43
1.8. Caractérisation qualitative des métabolites secondaires	43
1.8.1. Définition	43
1.8.2. Principes et techniques de caractérisation.....	44
1.8.2.1. Caractérisation par des tests de coloration et précipitation	44
1.8.2.2. Caractérisation par chromatographie sur couche mince (CCM).....	44
1.9. Eléments traces métalliques	45
1.9.1. Définition	45
1.9.2. Signes d'intoxication aux éléments traces métalliques	45
1.9.3. Dosage des éléments traces métalliques.....	47
1.10. Résidus de pesticides.....	47
1.10.1. Définition	47
1.10.2. Recherche des résidus de pesticides.....	48
PARTIE II : MATERIEL ET METHODES	50
2.1. Description du site d'étude.....	51

2.2. Matériel	52
2.2.1. Matériel végétal.....	52
2.2.2. Matériel animal	52
2.2.3. Matériel chimique	53
2.2.4. Matériel technique.....	53
2.3. Méthodes	54
2.3.1. Déroulement de l'enquête	54
2.3.2. Traitement des données	54
2.3.3. Préparation des mixtures alcoolisées et des résidus secs	55
2.3.3.1. Obtention des extractibles secs des mixtures alcoolisées.....	55
2.3.3.2. Détermination de la concentration en matière sèche des mixtures alcoolisées..	55
2.3.3.3. Détermination de la dose journalière maximale (DJM) des breuvages alcoolisés obtenues après l'enquête de consommation	56
2.3.4. Caractérisation phytochimique.....	56
2.3.4.1. Etude qualitative des métabolites secondaires	56
2.3.4.2. Chromatographie sur couche mince	57
2.3.4.2.1. Principe.....	57
2.3.4.2.2. Mode opératoire	58
2.3.5. Dosage d'éléments traces métalliques (ETM)	58
2.3.5.1. Minéralisation et dosage des éléments traces métalliques	58
2.3.5.2. Calcul de la concentration maximale permise (cmp).....	59
2.3.5.3. Evaluation du niveau de risque	59
2.3.6. Recherche de résidus de pesticides	60
2.3.6.1. Extraction et purification des résidus de pesticides	60
2.3.6.2. Séparation et dosage.....	60
2.3.7. Tests d'évaluation de l'innocuité	60
2.3.7.1. Test de toxicité aigüe.....	60
2.3.7.1.1. Conditionnement des animaux	60
2.3.7.1.2. Préparation et administration des doses aux animaux.....	60
2.3.7.2. Test de toxicité subaigüe	61
2.3.7.2.1. Préparation et administration des doses aux animaux.....	61
2.3.7.2.2. Prélèvement du sang et des organes chez les animaux	62
2.3.7.2.3. Détermination des paramètres biochimiques et hématologiques	63
2.3.7.2.3.1. Numération formule sanguine (NFS).....	63

2.3.7.2.3.2. Détermination des paramètres biochimiques	63
2.3.7.2.3.3. Analyse histologique	66
2.3.8. Analyse statistique.....	67
PARTIE III : RESULTATS ET DISCUSSION	68
3.1. Résultats	68
3.1.1. Données de l'enquête de consommation	68
3.1.1.1. Bistrots de la commune d'Abobo	68
3.1.1.1.1. Profils sociodémographiques des consommateurs dans la commune d'Abobo.....	68
3.1.1.1.2. Raisons de la consommation des mixtures alcoolisées dans la commune d'Abobo.....	69
3.1.1.1.3. Données recueillies auprès des tenanciers et des consommateurs des bistrots enquêtés dans la commune d'Abobo.....	70
3.1.1.2. Bistrots de la commune de Yopougon	74
3.1.1.2.1. Profils sociodémographiques des consommateurs dans la commune de Yopougon	74
3.1.1.2.2. Raisons de la consommation des mixtures alcoolisées dans la commune de Yopougon	75
3.1.1.2.3. Données recueillies auprès des tenanciers et des consommateurs des bistrots enquêtés dans la commune de Yopougon	75
3.1.2. Rendement en matière sèche après la préparation des mixtures alcoolisées sélectionnées (« PLV » et « 4 h »)	82
3.1.3. Détermination de la concentration en matière sèche et dose journalière maximale	82
3.1.4. Composition phytochimique des extractibles issus des mixtures alcoolisées sélectionnées (« PLV » et « 4 h »)	83
3.1.5. Evaluation de la teneur en ETM et en résidus de pesticides dans les mixtures	86
3.1.5.1. Teneurs en éléments traces métalliques (ETM) dans les mixtures sélectionnées	86
3.1.5.2. Teneurs en résidus de pesticides dans les mixtures sélectionnées	86
3.1.6. Toxicité des extractibles issus des mixtures alcoolisées sélectionnées.....	89
3.1.6.1. Toxicité aiguë	89
3.1.6.1.1. Signes cliniques d'intoxication et évolution de la masse pondérale des rats	89
3.1.6.2. Tests de toxicité subaiguë	91
3.1.6.2.1. Effets des extractibles des 4 breuvages sur la masse pondérale des rats.....	91

3.1.6.2.2. Effets des extractibles issus des 4 breuvages sélectionnés sur les paramètres sanguines	93
3.1.6.2.2.1. Effets des extractibles sur la variation du nombre de leucocytes et de plaquettes sanguines	93
3.1.6.2.2.2. Effets des extractibles sur la variation du nombre de globules rouges et de la concentration en hémoglobine.....	96
3.1.6.2.2.3. Effets des extractibles sur la variation du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)	99
3.1.6.2.2.4. Effets des extractibles sur la variation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et de l'hématocrite (HTC).....	102
3.1.6.2.3. Effets des extractibles issus des 4 breuvages sélectionnés sur la variation des paramètres biochimiques	105
3.1.6.2.3.1. Effets des extractibles issus de « PLV Yopougou » et « 4 h Yopougou » sur les paramètres biochimiques	105
3.1.6.2.3.2. Effets des extractibles issus de « PLV Abobo » et « 4 h Abobo » sur les paramètres biochimiques.....	108
3.1.6.2.4. Effets de l'administration des extractibles sur le poids relatif des organes	111
3.1.6.2.5. Analyses histologiques	112
3.1.6.2.5.1. Effet de l'extrait sec de « PLV YOP » et « 4 h YOP » sur les tissus du foie et du rein.....	112
3.1.6.2.5.2. Effets des extraits secs de « PLV Abobo » et « 4 h Abobo » sur les tissus du foie et du rein.....	113
3.2. Discussion	115
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	127
REFERENCES	130
ANNEXES.....	xviii
Annexe 1: Questionnaire aux consommateurs	xix
Annexe 2: Questionnaire aux ténanciers	xxi
Annexe 3: Attestation d'identification des plantes entrant dans les mixtures alcoolisées sélectionnées.....	xxiii
PUBLICATIONS	176

DEDICACE

A mon père Feu **ABOLI Andjou Henri**

A ma mère **EBROTCHE Affo Christine**

A mes frères et sœurs.

A mon oncle **SEKA Magloire** et à son épouse

AVANT-PROPOS

Les breuvages alcoolisés sont des préparations réalisées à partir de « Koutoukou » et d'extraits de plantes médicinales. Ces breuvages gagnent de plus en plus en popularité en Côte d'Ivoire, principalement pour leur prix abordable et leurs prétendus bienfaits pour la santé. Des études antérieures ont souligné les effets négatifs de la consommation du « Koutoukou », que ce soit en expérimentation animale ou humaine, ainsi que les conséquences de l'usage inapproprié de plantes médicinales.

En effet, les préparations de ces breuvages par les tenanciers de bistrots manquent souvent de fondements scientifiques malgré l'attribution fréquente de propriétés thérapeutiques, parfois discutables. Plusieurs cas d'intoxication liés à la consommation de ces breuvages alcoolisés ont été signalés dans le district d'Abidjan, notamment à Abobo et à Bingerville, ainsi que dans des villes telles qu'Arrah, Bocanda, Maféré et Akoupé. Cette situation soulève des inquiétudes quant à la sécurité de ces breuvages.

C'est dans cette optique que s'inscrit cette étude qui a pour objectif général de collecter des données de sécurité sur la consommation des mixtures alcoolisées vendues dans des bistrots traditionnels de quartier.

Toutes ces données collectées contribueront à une meilleure compréhension des implications de la consommation de ces breuvages traditionnels en Côte d'Ivoire et fourniront des bases solides pour des recommandations de sécurité alimentaire pertinentes et fondées sur des preuves scientifiques. L'étude a été conduite par le Groupe d'excellence de Recherche sur les Produits de la Pharmacopée Traditionnelle (GerProPhaT) du Laboratoire d'Agrovalorisation de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa (Côte d'Ivoire), en collaboration avec le Laboratoire de Pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix HOUPHOUËT BOIGNY d'Abidjan et du Laboratoire Interdépartemental de Côte d'Ivoire à Abidjan.

REMERCIEMENTS

J'exprime ma reconnaissance aux personnes, professeurs et amis qui m'ont aidée à différents niveaux, et qui ensemble ont permis que ce travail soit possible. Qu'ils retrouvent ici mes plus sincères remerciements, en particulier :

À Madame ADOHI KROU Viviane, Professeur Titulaire de Sciences Physiques, Présidente de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa (Côte d'Ivoire) pour l'engagement à bâtir une université d'excellence et prestigieuse ;

À Monsieur SORO Dogniméton, Professeur Titulaire de Pédologie, Vice-Président de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa chargé de la Pédagogie, de la Vie Universitaire, de la Recherche et de l'Innovation Technologique pour sa disponibilité à résoudre les difficultés des étudiants aux plans académiques. Il est par ailleurs le Président du Jury de cette soutenance. Professeur malgré votre emploi du temps chargé, vous avez accepté de présider notre jury de soutenance ;

À Monsieur KONE Issiaka, Professeur Titulaire de Sociologie, Vice-Président de l'Université Jean Lorougnon Guédé, chargé de la Planification, de la programmation et des relations Extérieurs pour ses compétences qu'il met en œuvres afin d'assurer le bon fonctionnement de celle-ci ;

À Madame TONESSIA Dolou Charlotte, Maître de Conférences de Phytopathologie, Directrice de l'UFR Agroforesterie pour ses efforts dans l'organisation et la gestion des activités de l'UFR ;

À Monsieur BEUGRE Grah Avit Maxwell, Professeur Titulaire de Biochimie et Nutrition à l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa, Directeur du Laboratoire d'Agrovalorisation pour m'avoir acceptée en qualité de Doctorante dans le Laboratoire qu'il dirige ;

À Madame KOUAKOU Gisèle Siransy, Professeure Titulaire de Pharmacologie, Directrice du Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacie Clinique et Thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à l'université Félix Houphouët-Boigny Abidjan Cocody de nous avoir chaleureusement accueillie au sein du Laboratoire qu'elle dirige, pour sa disponibilité et ses précieux conseils. J'ai apprécié son dynamisme et son enthousiasme, l'attention et l'intérêt qu'elle a porté à notre travail, ainsi que sa gentillesse et ses encouragements à notre égard ;

À Monsieur KPOROU Kouassi Elisée, Maître de Conférences de Pharmacologie-Biochimie, coordonnateur du Groupe d'excellence de Recherche sur les Produits de la Pharmacopée Traditionnelle (GeRProPhaT), Directeur scientifique de cette thèse pour tous les efforts qu'il

a fourni en vue de me trouver des lieux de stages appropriés pour mes différents travaux, pour ma formation, pour ses orientations scientifiques pertinentes, pour sa rigueur dans le travail, pour sa paternité, pour sa disponibilité, pour son dévouement et pour ses précieux conseils ;

À Monsieur GBOGBO Moussa, Maître de Conférences de Biochimie-Toxicologie, Directeur du Laboratoire Interdépartemental d'Analyse et de Recherche Côte d'Ivoire, de nous avoir chaleureusement accueillis au sein de son Laboratoire pour certains de nos travaux de nous avoir intégrés dans son équipe de recherche. J'ai apprécié l'intérêt qu'il a porté à notre travail, ses précieux conseils, sa disponibilité, sa gentillesse, ses encouragements, ses observations critiques, sa contribution scientifique apportée, son aide matérielle et financière ;

À Monsieur ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan, Maître de conférences de Biochimie-Microbiologie à l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa , Responsable de la Filière Biologie Santé pour son engagement à la promotion de la filière, sa générosité, et sa gentillesse ;

À Monsieur OBOUAYEBA Abba Pacôme, Maître de conférences de Biochimie-Pharmacologie à l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa , Responsable du parcours Biologie Santé et examinateur de ce travail pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa contribution à l'amélioration du manuscrit ;

À Madame DEFFAN Zranseu Ange Bénédicte, Maître de conférences de Biochimie et Technologies des aliments à l'université Jean Lorougnon Guédé de Daloa, pour avoir acceptée d'être l'examineur de ce travail ;

À Monsieur BOLOU Gbouhoury Eric-Kévin, Maître de Recherche à l'université Félix Houphouët-Boigny Abidjan Cocody, rapporteur de cette thèse pour sa gentillesse, et pour avoir instruit cette thèse ;

À Messieurs KOUAKOU Landry, EFFE Kouakou Etienne et DJADJI Ayoman Thierry du Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacie Clinique et Thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à l'Université Félix Houphouët Boigny Abidjan Cocody pour tout le soutien, l'aide, l'orientation qu'ils m'ont apportée durant mon passage dans leur Laboratoire ;

À l'ensemble des Enseignants-chercheurs de l'Université Jean Lorougnon Guédé, pour la formation et leur contribution dans la finalisation de ce projet de fin de cycle Doctorat. Ils nous ont transmis un savoir-faire qui nous ont été d'une très grande utilité ;

À l'ensemble des tenanciers des bistrot de Yopougon et Abobo pour leur accueil chaleureux et l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail ;

À Monsieur OUOPLE Clément de m'avoir apporté assistance pendant les différentes expérimentations et pour ses précieux conseils ;

À mon oncle SEKA Magloire et à son épouse Konan Amenan Chantale pour leur chaleureux accueil, leur conseil, leurs encouragements et prières ;

Aux membres de ma famille qui m'ont soutenue financièrement et dans la prière ;

À madame KASSI Adjoua Olga Sandrine et à tout le personnel de la clinique Eden qui m'ont soutenue durant toute la période de mes travaux, pour leurs conseils, leur encouragement, leur aide et leurs prières ;

À monsieur PREGNON Séri Olivier pour son assistance pendant la rédaction, la correction du manuscrit et pour ses précieux conseils ;

À vous, mes cher(e)s ami(e)s, KOUADIO Kouakou John, TOURE Ambeyin, CHOHO Meney Frédéric, TANOH Aya Honorine, N'DRI Quesnelle Epiphanie, TRAORE Fakana, KOUADIO Atto Delphin, SILUE Sana, BANZA Kouhonon Marie Flavie, YAO Jean Jaurès, N'GUESSAN N'guessan Parfait, N'GORAN Lambert, KOUAKOUA Yapi Elisée, YAPI Jean Jaurès, SIBRI Jean François, FADIGA Adissa Doubass et N'GUESSAN N'goran Thérèse pour votre soutien indéfectible. Votre compagnie a considérablement renforcé mon intérêt pour la recherche scientifique. Dans mes moments de doute, vos prières et vos encouragements amicaux ont été d'une aide inestimable. Merci infiniment ;

A l'ensemble des étudiants de la Filière Biologie Santé et au groupe GeRProPhaT, ainsi qu'à mes amis de promotion pour leur amitié, leur soutien leur encouragement ;

Aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ALAT	: Alanine Aminotransferase
ASAT	: Aspartate Aminotransférase
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CMP	: Concentration Maximale Permise
Créat	: Créatinine
DL 50	: Dose Létale
DJA	: Dose Journalière Admissible
EDTA	: Ethylènediaminetétraacétique
ETM	: Eléments Traces métalliques
fL	: Femtolitre
Gly	: glycémie
HCT	: Hématocrite
HDL	: High density lipoproteins
HPLC	: Chromatographie Liquide Haute Performance
J	: Jours
LANADA	: Laboratoire National d'Appui au Développement Agricole
LDL	: Low density lipoproteins
LMR	: Les limites maximales de résidus
LQ	: Limite de quantification
OCDE	: Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAL	: Phosphatase alcaline
pc	: poids corporel
PLV Abobo	: Mixture « Plaie de Ventre Abobo »
PLV Yop	: Mixture « Plaie de Ventre Yopougon »
S.A.A	: Spectrométrie d'Absorption Atomique
TCMH	: Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TRYGLY	: Triglycérides
VGM	: Volume Globulaire Moyen
4 h Abobo	: Mixture « 4 heures Abobo »
4 h Yop	: Mixture « 4 heures Yopougon »

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification de la toxicité sur la base des fourchettes des valeurs des DL50 Hodge et Sterner (Frank, 1992).....	33
Tableau II : Valeurs de référence de quelques paramètres hématologiques chez le rat (Andreu, 2005).....	42
Tableau III : Valeurs limites de pesticides données par la pharmacopée européenne) (Sofowora, 2010).....	49
Tableau IV : Tests de caractérisation phytochimique	57
Tableau V: Tableau récapitulatif de l'identification des métabolites secondaires	58
Tableau VI: Données sociodémographiques des consommateurs des breuvages (Abobo)	69
Tableau VII : Noms commerciaux des boissons et préférences des consommateurs dans les bistrots de Belleville (Bistrot 1 A) et Aboboté (Bistrot 2A).	71
Tableau VIII: Noms commerciaux des boissons et préférences des consommateurs dans les bistrots de N'Dotré (Bistrot 3A) et Marché de nuit (Bistrot 4A).	72
Tableau IX: Plantes entrant dans les breuvages d'Abobo.....	73
Tableau X: Données sociodémographiques des consommateurs des breuvages dans la commune de Yopougon.	74
Tableau XI: Noms commerciaux des boissons et préférences des consommateurs dans les bistrots de Magasin et Petit toit rouge.....	76
Tableau XII : Noms commerciaux des boissons et préférences des consommateurs dans les bistrots de Sicogi et Niangon sud.....	77
Tableau XIII : Liste 1 des plantes entrant dans les breuvages de Yopougon.....	78
Tableau XIV : Liste 2 des plantes entrant dans les breuvages de Yopougon	79
Tableau XV : Composition des breuvages sélectionnés à l'issue de l'enquête de consommation	81
Tableau XVI : Tableau récapitulatif de la concentration en matière sèche et de la dose journalière maximale admissible.....	83
Tableau XVII : Composition phytochimique des extraits secs des boissons plaie de ventre et 4 heures	84
Tableau XVIII: Conformité en éléments traces métalliques des extractibles issus des breuvages alcoolisés.....	87
Tableau XIX: Niveau de contamination des extractibles des breuvages alcoolisés en résidus de pesticides	88
Tableau XX: Paramètres biochimiques PLV Yopougon	106
Tableau XXI: Paramètres biochimiques 4 heures Yopougon	107
Tableau XXII: Paramètre biochimique « PLV Abobo ».....	109
Tableau XXIII: Paramètres biochimiques « 4h Abobo ».....	110
Tableau XXIV: Poids relatifs des organes isolés des rats expérimentaux de l'étude de toxicité subaigüe.....	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Plante (a) et graines (b) de <i>Aframomum melegueta</i> (Adjanohoun <i>et al.</i> , 1986 ; Ahounou, 2011).....	8
Figure 2: Rameau feuillé (a) et fruit (b) de <i>Alchornea cordifolia</i> (Stefan, 2008)	10
Figure 3 : Rameaux feuillés (a) et écorce (b) de <i>Khaya senegalensis</i> (Binbaun, 2009 ; OOAS, 2013).....	12
Figure 4: Feuille (a) et fruits (a) de <i>Ficus ovata</i> (Adjima, 2007 ; Jos, 2007).....	14
Figure 5: Rameaux feuillés (a) et fruit (b) de <i>Monodora myristica</i> (Konda, 2015 ; Meike, 2017).....	15
Figure 6 : Feuilles (a) et graines (b) de <i>Piper guineense</i> (Konda, 2008 ; Stefan, 2009).....	17
Figure 7: Rameaux feuillés (a) et fruit (b) de <i>Picralima nitida</i> (Paul, 2008 ; Ralph, 2015).....	19
Figure 8: Feuilles et fleurs de <i>Uvaria afzelii</i> (Opkekon, 2006)	21
Figure 9: Rameaux feuillés (a) et fruit (b) de <i>Xylopia aethiopica</i> (David & Edinburgh, 2008 ; Latham, 2018)	22
Figure 10: Structure anatomique du foie (Malrkey <i>et al.</i> , 2005 ; Marieb & Hoehn, 2015)	36
Figure 11: Structure anatomique des reins de rats Wistar albinos (Benhamza, 2020).....	40
Figure 12 : Carte de la localisation des sites étudiés dans le district d'Abidjan.	51
Figure 13: Diagramme des motifs de la consommation des mixtures à Abobo.....	70
Figure 14: Diagramme des motifs de la consommation des breuvages à Yopougon	75
Figure 15 : CCM des breuvages sélectionnés	85
Figure 16: Effet des extractibles sur le poids des rats traités par rapport au témoin.....	90
Figure 17: Effets des extractibles sur le poids des rats traités par rapport au témoin	92
Figure 18: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le nombre de globules blancs.....	94
Figure 19: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le nombre de plaquettes sanguines	95
Figure 20: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le nombre de globule rouges.....	97
Figure 21: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur la concentration en hémoglobine	98
Figure 22 : Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le Volume globulaire moyen.	100
Figure 23: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur la CCMH.....	101
Figure 24: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur la TCMH.....	103
Figure 25: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur l'hématocrite	104
Figure 26: Microphotographies à J28 de la section du rein (a, b, c) et du foie (d, e, f) réalisées chez les rats témoins et traités avec l'extrait « PLV Yopougon ».....	112
Figure 27: Microphotographies à J28 de la section du rein (a, b, c) et du foie (d, e, f) réalisées chez les rats témoins et traités avec l'extrait « 4 h Yopougon » pendant 28 jours	113

Figure 28: Microphotographies à J28 de la section du rein (a, b, c) et du foie (d, e, f) réalisées chez les rats témoins et traités avec l'extrait « PLV Abobo »..... 114

Figure 29: Microphotographies à J28 de la section du rein (a, b, c) et du foie (d, e, f) réalisées chez les rats témoins et traités avec l'extrait de « 4 h Abobo », 114

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Questionnaires Consommateurs	xix
Annexe 2: Questionnaire Ténancier	xxi
Annexe 3: Attestation d'identification des plantes entrant dans les mixtures alcoolisées selectionnées.....	xxiii



INTRODUCTION

Dans le monde, l'alcoolisme est l'un des risques sanitaires les plus importants. L'usage abusif de l'alcool est responsable de 4 % de morbidité et de 3,2 % des décès prématurés enregistrés dans le monde (OMS, 2006). L'excès de consommation d'alcool est la principale cause de décès et d'incapacité dans les pays en développement (Currie *et al.*, 2012).

En Afrique de l'Ouest, la consommation de l'alcool est très répandue chez de nombreux peuples (Guiraud, 2006). En Côte d'Ivoire, l'introduction des spiritueux remonte à la traite négrière et au début de l'époque coloniale (Hamon *et al.*, 2002). Parmi celles-ci, figure une boisson dénommée « Koutoukou » qui est une préparation alcoolique obtenue par distillation du vin de palme. Cette boisson a été introduite et produite en Côte d'Ivoire à partir du Ghana vers 1940 (Audibert, 1984 ; Camara, 2002). A partir de cette date, l'usage du « Koutoukou » s'est perpétué lors des cérémonies de vénération des ancêtres, des funérailles, de mariages et aussi dans la confection de breuvages thérapeutiques traditionnels (Pékani *et al.*, 2008 ; Yao, 2009). Les populations ont tendance à consommer cette boisson de façon excessive, souvent sans se soucier des effets de celle-ci sur leur santé, bien que des résultats scientifiques disponibles décrivent les risques liés à la consommation de cette liqueur (« Koutoukou »).

En effet, de nombreux chercheurs ont déjà rapporté les effets associés à l'usage du « Koutoukou » en expérimentation animale et sur la santé humaine. En 2011, Tehoua *et al.* ont décrit que cette boisson entraînerait une anémie et un affaiblissement du système immunitaire par une diminution du taux de globules rouges et des lymphocytes. Pékani *et al.* (2008) et Diboh (2014) ont quant à eux indiqué que celle-ci pourrait perturber la pression artérielle, la mémoire, et occasionnerait des lésions hépatiques irréversibles chez les consommateurs. Ces potentiels effets néfastes du « Koutoukou » chez les consommateurs seraient liés à la forte teneur d'éthanol (supérieur à 45°) et au risque de la présence du méthanol et du propanol dans le distillat (Anonyme 1, 2015 ; Koffi *et al.*, 2019).

A ce risque déjà existant et encore incontrôlé, de nombreuses préparations alcoolisées contenant plusieurs organes végétaux et du « Koutoukou » sont produites sous forme de mixture alcoolisée, et vendues dans des bistrotts de différentes localités de la Côte d'Ivoire. A tort ou à raison, les vendeurs de ces breuvages alcooliques leur associent de nombreuses propriétés thérapeutiques, à savoir : antifatique, aphrodisiaque, antipaludique, antihémorroïdaire, déparasitant, laxatif, apéritif etc (Martinez-Francés *et al.*, 2021).

Ces mixtures alcoolisées sont largement appréciées par les populations ivoiriennes en raison des allégations de santé qui leurs sont attribuées. Malheureusement, en Côte d'Ivoire, des cas d'intoxications liés à la consommation de ces mixtures alcoolisées ont été rapportés

par plusieurs organes de presse. En effet, en 2015, douze cas d'intoxication incluant un décès ont été rapportés à Bocanda suite à la consommation de ces breuvages alcoolisés (Anonyme1, 2015). En 2016, il a été signalé trois cas d'intoxication avec un décès à Bacon (Akoupé), deux cas de décès à Maféré (Linfodrome, 2016; Tanou, 2016). En 2019, dix (10) personnes ont également perdu la vie dans les mêmes circonstances dans le village d'Abatta (commune de Bingerville) et soixante-deux (62) personnes intoxiquées à Arrah (Anonyme 2, 2019; David, 2019). En outre, en 2020, neuf décès ont été signalés dans le quartier Belleville (Commune d'Abobo) chez des consommateurs de ces mixtures alcoolisées (Aralamon, 2020). Ces situations malheureuses décrites ci-dessus pourraient être également liées à l'utilisation inappropriée de certains organes végétaux utilisés dans la préparation des mixtures alcoolisées.

Il est vrai que les plantes sont employées pour leurs multiples vertus thérapeutiques. Cependant, il est tout aussi certain que si leur utilisation et combinaison ne sont pas contrôlées, elles peuvent entraîner la dégradation de certaines fonctions essentielles avec des conséquences telles que l'hématotoxicité, l'hépatotoxicité, la cardiotoxicité et la néphrotoxicité (Stickel *et al.*, 2005 ; Owens *et al.*, 2014).

Des études de toxicité déjà réalisées sur des espèces végétales isolées de la flore ivoirienne ont déjà montré leur potentiel toxique (MSHP, 2018). Parmi celles-ci figurent *Alstonia boonei* De Wild et *Chromolaena odorata* (L.) qui se sont montrées très toxiques en administration orale chez des rats avec des DL 50 respectives égales à 1000 mg/kg et 2154 mg/kg (Asomugha *et al.*, 2004 ; Nkono *et al.*, 2015). En outre, plusieurs plantes toxiques de la flore ivoirienne ont été décrites par Kerharo & Bouquet (1950). L'opération qui consiste à associer diverses espèces végétales sans connaître les potentielles interactions chimiques pourrait exalter le risque toxicologique afférent à ces mélanges chez les consommateurs.

Malheureusement, l'ajout d'organes végétaux au « Koutoukou » dans les bistrotts ne repose sur aucune preuve scientifique. Ceci accroît considérablement le risque d'intoxication associé à la consommation de ces breuvages alcoolisés. Cette situation relance le débat sur le risque de commercialisation des breuvages communément appelés « Racines » associant le « Koutoukou » et des organes végétaux dans le district d'Abidjan.

Dans la perspective d'apporter des informations sur la sécurité de certains breuvages alcoolisés, il serait naturel de se poser des questions sur les risques toxicologiques potentiels associés à la consommation des substances extraites des plantes contenues dans ces boissons.

A cet effet, des bistrots largement fréquentés par les populations dans deux communes résidentielles à classe sociale moyenne du district d'Abidjan. Ces deux communes à savoir Yopougon et Abobo (Côte d'Ivoire) ont été ciblés afin de conduire une série d'études sur le sujet relatif aux extractibles contenus dans les mixtures alcoolisées. Le choix de ces communes se justifie à la fois par leurs superficies, par leurs fortes populations (Anonyme 4, 2021), par l'existence de nombreux quartiers précaires, par la diversité des groupes ethniques qui y résident, et par le fait qu'elles sont des zones où les tavernes et les bars rivalisent en termes de grandeur et de diversité de boissons (Kouadio, 2005 ; Boliga, 2006).

L'objectif général de cette étude est de contribuer à garantir la sécurité sur la consommation des mixtures alcoolisées vendues dans des bistrots traditionnels de quartier. Pour atteindre cet objectif général, les objectifs spécifiques suivants ont été déclinés :

- réaliser une enquête de consommation au sein des bistrots à la fois auprès des gérants et des consommateurs ;
- caractériser les grands groupes chimiques retrouvés dans les extractibles issus des mixtures alcoolisées les plus consommées ;
- déterminer les teneurs en éléments traces métalliques et en résidus de pesticides dans les extractibles issus des mixtures alcoolisées sélectionnées ;
- évaluer la toxicité aiguë et subaiguë des extractibles issus de ces mixtures alcoolisées les plus consommées.

En dehors de l'introduction et de la conclusion, le contenu du manuscrit s'articulera autour de quatre grandes parties. Une première partie consacrée à la revue bibliographique entre autres sur les breuvages alcoolisés et sur la toxicité. Ensuite, une deuxième partie destinée au matériel et méthodes utilisées, suivie d'une troisième partie attribuée aux résultats obtenus et discutés, et enfin une quatrième partie réservée aux références bibliographiques.

PARTIE I : GENERALITES

1.1. Breuvages alcoolisés

Dans les bistrots (« Koutoukodrom »), les mixtures alcoolisées sont des préparations faites à partir d'un alcool traditionnel et de divers organes de plantes médicinales (Malan *et al.*, 2018). Parmi ces alcools traditionnels l'on peut citer, le « Koutoukou » qui est généralement constitué de 40 à 60 % d'éthanol, de 0,1 % de méthanol et de 0,5% de butanol et de propanol ainsi que le « kokoroko », le « pito » etc. Ces mixtures sont utilisées comme apéritifs, digestifs, aphrodisiaques, laxatif et contre les douleurs abdominales (Hamon & Camara, 2000 ; Martinez-Francés *et al.*, 2021 ; Kouassi *et al.*, 2023). Cette pratique est très répandue en Afrique de l'Ouest, notamment au Togo, au Ghana, au Nigeria et intègre les pratiques en médecine traditionnelle. En Côte d'Ivoire, ces breuvages alcoolisés communément appelés « Racines » semblaient être localisés dans les régions du Sud-Est et de l'Est. Ces régions sont culturellement, géographiquement et historiquement proches du Ghana où ces préparations ont atteint le stade de produits industriels largement commercialisés (Tinde *et al.*, 2012 ; Afanyibo *et al.*, 2018 ; Malan *et al.*, 2018). Selon l'enquête ethnopharmacologique réalisée par Ban *et al.*, en 2019 dans le district d'Abidjan, les populations enquêtées préféraient consommer les boissons dites « Racines » que le « Koutoukou » seul.

Aujourd'hui, la production et la consommation de ces breuvages alcoolisés débordent du cadre culturel, ethnique et géographique d'origine. Ils sont largement appréciés par les populations ivoiriennes et constituent même une activité économique. Le verre à thé de 62,5 mL est vendu à 100 FCFA dans des bistrots ou "koutoukoudromes" comme on l'appelle à Abidjan (Pekani *et al.*, 2008 ; Yao *et al.*, 2011). Une étude menée par Kouassi *et al.*, en 2023 a répertorié vingt-trois (23) types de macérés alcooliques dont les dénominations varient en fonction des effets recherchés. Parmi ces noms figurent les dénominations « 4 heures », « Slip déchiré » et « bandéro » qui évoquent respectivement l'érection nocturne, une forte érection et également un effet aphrodisiaque. Dans cette étude, l'auteur a mentionné que cinquante-sept (57) espèces végétales sont utilisées pour la préparation de ces breuvages alcoolisés ; et que les familles les plus sollicitées étaient les Apocynaceae, les Annonaceae, les Meliaceae et les Zingiberaceae. La consommation de la mixture alcoolisée à base de plantes médicinales est une pratique très courante dans les communautés traditionnelles africaines mais peu documentée dans la littérature scientifique.

1.2. Plantes entrant dans la composition des breuvages alcoolisés sélectionnés.

La classification des espèces est effectuée conformément au système APG III.

1.2.1. *Aframomum melegueta* Roscoe

1.2.1.1. Position Systematique

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Liliopsida

Sous-classe : Zingiberidae

Ordre : Zingiberales

Famille : Zingiberaceae

Genre : *Aframomum*

Espèce : *melegueta* (Guedje, 1996)

1.2.1.2. Description botanique de la plante

A. melegueta (Roscoe) (K. Schum) est répandue en Afrique Occidentale et dans les régions forestières du Gabon, du Congo et du Cameroun. Cette espèce végétale pousse en formant de petites touffes de 2 à 5 tiges. C'est une herbe pérenne rhizomateuse avec une tige feuillée ayant 2 m de hauteur (Figure 1a). Les feuilles sont basales surmontées d'une ligule tronquée de 1 mm ; avec un limbe acuminé au sommet, linéaire-lancéolé, atteignant 22 x 2,5 cm (Rodolfo *et al.*, 2008 ; Ahounou, 2011).

Les fleurs sont hermaphrodites, trimères, tubulées et fendues latéralement, de coloration rose à rose pâle avec un calice de 4,5 cm. Elle a une corolle tubulée avec trois lobes de 10 cm de diamètre. Son fruit est une gousse contenant des graines brun-rouge foncée (abondantes, subglobuleuses et à surface rugueuse), aromatiques et très piquantes couvertes de protubérances comme le présente la Figure 1b (Guedje, 1996).



Figure 1: Plante (a) et graines (b) de *Aframomum melegueta* (Adjanooun *et al.*, 1986 ; Ahounou, 2011)

1.2.1.3. Usages traditionnels

La plante est utilisée en cuisine comme condiment alimentaire et en médecine traditionnelle pour la prise en charge de plusieurs maladies. Les graines entrent dans la composition de plusieurs plats africains et parfois incorporées au vin de palme et aux alcools locaux. Elle est employée comme purgatif, vermifuge, contre la variole, les infections intestinales, les brûlures d'estomac et les indigestions. La population du Bénin du sud et du centre utilise le mélange de *A. melegueta* au citron vert pour le traitement de l'asthme (Adjanooun *et al.*, 1986 ; Ahounou, 2011).

1.2.1.4. Données toxicologiques

Houmènou *et al.* (2018) ont montré que la concentration létale de l'extrait aqueux de *A. melegueta* qui provoquait la mort de 50 % des larves de crevette (*Artemia salina*) (CL50) était de 0,327 mg/mL. En outre, une étude expérimentale conduite par Ahounou au Bénin en 2011 chez des souris recevant un extrait aqueux du mélange de *A. melegueta* et de *citrus aurantifolia* a permis de déterminer une DL50 supérieure à 3000 mg/kg en administration orale et une DL50 de 1482,77 mg/kg en administration intra péritonéale (ip). Une augmentation du poids relatif du foie liée à la dose a été observée par Nebojsa *et al.* (2010) chez des rats mâles et femelles recevant un extrait éthanolique des graines de *A. melegueta* à la dose de 450 mg/kg et 1500 mg/kg pc. Ces mêmes auteurs ont également constaté une baisse de la glycémie chez les rats mâles et une augmentation de la phosphatase alcaline. Les études toxicologiques sur l'huile des graines de cette plante chez les rats mâles ont permis d'estimer une DL50 de 273,86 mg/kg en ip. Cette étude a aussi montré une augmentation du taux

sérique du cholestérol HDL, une baisse du cholestérol total, du cholestérol LDL, de la concentration en hémoglobine et du nombre de globules rouges (Monday, 2013).

1.2.2. *Alchornea cordifolia schumach. & thonn*

1.2.2.1. Position systématique

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Rosidae

Ordre : Malpighiales

Famille : Euphorbiaceae

Genre : *Achornea*

Espèce : *cordifolia* (Crete, 1965)

1.2.2.2. Description botanique de la plante

Alchornea cordifolia (schumach. & thonn) est une plante de la famille des Euphorbiaceae qui pousse dans les zones marécageuses et humides, mais parfois dans des endroits secs (Marva-Manga *et al.*, 2008 ; Adewunmi *et al.*, 2001). On la retrouve en Côte d'Ivoire, en Guinée, au Nigéria, au Soudan, en Gambie, au Mali et en République Démocratique du Congo (Kerharo & Adam, 1974). C'est un arbuste dont la mesure est comprise entre 4 à 5 mètres de hauteur avec de nombreuses branches dressées et évasées (Arbonnier, 2002).

Les feuilles sont alternées avec de long pétiole ovale allant de 10 à 28 cm de long. Celles-ci sont souvent dentées, avec des poils étoilés plus ou moins glabres. Les lymphes sont trinervées avec quatre glandes sur la face inférieure (Figure 2a).

Les fleurs mâles sont de couleur verte et mesure 8 à 36 cm. Les fleurs femelles, très petites sont grises à verdâtres en grappes et pendent sur le tronc ou les branches. Les fruits plus ou moins rougeâtre à maturité sont capsulaires avec deux ou trois loges subsphérique aplatis légèrement (Figure 2b) (Arbonnier, 2002). La plante est appelée « Djeca » par les Baoulé et les Agni, « Bourounei » par le Bété et « N'dzé » par les Attié (Crete, 1965).



Figure 2: Rameau feuillé (a) et fruit (b) de *Alchornea cordifolia* (Stefan, 2008)

1.2.2.3. Usages traditionnels

La plante est beaucoup utilisée seule ou en association avec d'autres espèces végétales en Afrique (Adewunmi *et al.*, 2001; Marva *et al.*, 2008). Les rameaux feuillés ou les feuilles sont utilisées en infusion ou mâchées fraîches pour leurs effets sédatifs (Osadebe, 2003). En Côte d'Ivoire, au Burkina et en Centrafrique, la décoction des feuilles (décoctées) sont utilisées comme antidysentérique. Au Nigeria, le Yoruba utilise les feuilles pour calmer les crises de convulsions. Au Ghana, cette plante est indiquée dans le traitement des maux de ventre, de la dermatite (Ajibesin, 2011; Noundou, 2016). En Guinée, les feuilles sont employées dans le traitement des maladies sexuellement transmissibles (Ajibesin, 2011). Le décocté de la tige permet de traiter la grippe, la fièvre tandis que le suc des feuilles est employé pour traiter les plaies, les ulcères, les dermatoses, les gales et les maux de dents (Betti *et al.*, 2013 ; Ekissi *et al.*, 2021).

1.2.2.4. Données toxicologiques

Les études de toxicités aiguës chez les souris sur l'extrait aqueux des feuilles de *A. cordifolia* ont estimé une DL50 supérieur à 2000 mg/kg pc (Umukoro & Aladeokin, 2010). En outre, une administration orale d'un extrait éthanolique des feuilles de *A. cordifolia* aux doses de 250 mg/kg pc à 2000 mg/kg pc en administration orale n'a montré aucun signe clinique de toxicité chez les souris sur une période de 14 jours. De plus, l'extrait n'a affecté ni le poids relatif des organes, ni les cellules sanguines ou la fonction rénale. Cependant, les coupes de foie des souris traitées à la dose 2000 mg/kg pc d'extrait présentaient des agrégats

périvasculaires de lymphocytes, une éosinophilie et une pyknose (Ansah *et al.*, 2009). Gnahoué *et al.* (2021) ont conclu que l'extrait aqueux total des feuilles de cette plante n'est pas toxique par administration unique et que la DL50 serait supérieure à 5000 mg/kg de poids corporel (pc). Les tests réalisés par administration quotidienne de cet extrait à des doses allant de 100, 200 à 400 mg/kg pc n'ont pas entraîné de variation au niveau du poids corporel des rats, du poids relatif des organes vitaux après 28 jours. Aucune différence n'a été signalée chez ces animaux pour les paramètres hématologiques et biochimiques, par contre des diminutions ont été observées pour l'urée et l'alanine-aminotransférase après 60 jours de traitement.

1.2.3. *Khaya senegalensis* Desr. A. Juss

1.2.3.1. Position systématique

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Sapindales

Ordre : Malpighiales

Famille : Meliaceae

Genre : *Khaya*

Espèce : *Senegalensis* (De Jussieu, 1830)

1.2.3.2. Description botanique de la plante

Khaya senegalensis (Desr.) A. Juss connu sous le nom de caïlcédrat ou acajou du Sénégal est un arbre verdoyant et ombrageux qui appartient à la famille des Meliaceae, mesurant 35 m de haut. L'écorce ayant une couleur brunâtre au gris foncé est écailleuse, très épaisse, avec un diamètre dépassant 1 m (Figure 3a) (Belem *et al.*, 2008 ; Obafèmi *et al.*, 2015).

Les feuilles quant à elles sont pennées de 3 à 6 paires de folioles (Figure 3b). Les fleurs sont blanches et peu apparentes d'environ 5 mm, réunies en panicules et insérées au bout des rameaux. Les fruits éclatent à 4 valves et sont des capsules ligneuses globuleuses ayant 5 à 10 cm de diamètre. *K. senegalensis* est répandue en Afrique (en Mauritanie, au Sénégal et au nord de l'Ouganda) (Nikiéma & Pasternak, 2008). L'écorce du tronc est la partie la plus utilisée de la plante. L'espèce est connue sous le nom de welg1té (Senoufo), djala (Malinké), koukwa (Mossi), Oganwo (Yoruba) (Kerharo & Bouquet, 1950 ; OOAS, 2013).



Figure 3 : Rameaux feuillés (a) et écorce (b) de *Khaya senegalensis* (Binbaun, 2009 ; OOAS, 2013).

1.2.3.3. Usages traditionnels

Toutes les parties de la plante sont utilisées pour le traitement de plusieurs maladies. Les céphalées, l'ictère et la diarrhée sont traités avec les racines de *K. Senegalenses*. L'écorce de la plante sert à traiter le paludisme, les coliques, la dysménorrhée, la conjonctivite, la dermatose, la lèpre, la drépanocytose, la fièvre, l'ulcère phagédénique, la blennorragie, la gale, les vieilles plaies, l'anémie, l'ictère, la varicelle et l'urticaire. Les feuilles quant à elles sont utilisées dans le traitement de l'aménorrhée, la variole, la diarrhée, l'ictère, le lumbago (mal de dos) et les rhumatismes. Pour le traitement des gastrites, la syphilis, ce sont les fleurs qui sont sollicitées ; et les graines interviennent dans le traitement de la fièvre et de la toux. Le bois est utilisé au Burkina Faso dans les scieries pour la confection des meubles (Hans-Jügen, 1983 ; Obafèmi *et al.*, 2015).

1.2.3.4. Données toxicologiques

Caïlcédrat présente un risque élevé de toxicité pour le foie et les reins en cas d'administration chronique sur plusieurs semaines (Takin *et al.*, 2013). Des études en expérimentation animale ont montré que l'administration répétée de l'extrait aqueux de *K. senegalensis* entraîne une augmentation des globulines, de la créatinine, de l'urée et des électrolytes (Na^+ ; K^+), des marqueurs hépatiques (ASAT, ALAT, PAL) et une baisse du taux d'érythrocytes et de la concentration en hémoglobines (Kolawole *et al.*, 2011).

Des Coupes histologiques réalisés sur le foie des animaux ayant reçu un extrait aqueux de *K. senegalensis* ont mis en évidence une dégénérescence des cellules et une nécrose cellulaire (Onu *et al.*, 2013). La DL50 de l'extrait aqueux des feuilles de *K. senegalensis* est

supérieure à 3000 mg/kg de poids corporel et celle de l'écorce est supérieure à 5000 mg/kg pc (Nwosu *et al.* 2012 ; Onu *et al.*, 2013). Des dysfonctionnements au niveau du foie, des reins et du cœur peuvent être causés par un traitement chronique d'extraits aqueux de l'écorce de Caïlcédrat (Kolawole *et al.*, 2011). L'administration sur une longue période de l'extrait éthanolique de cette plante a un effet plus néfaste sur les reins (Adebayo *et al.*, 2003).

1.2.4. *Ficus ovata* Vahl

1.2.4.1. Position systématique

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Rosidae

Ordre : Rosales

Famille : Moraceae

Genre : *Ficus*

Espèce : *ovata* (Mensbruge, 1966)

1.2.4.2. Description botanique de la plante

Ficus ovata est un Arbre de 15 à 40 m de haut, l'écorce est grise, les rémanents sont rouges à brun pâle, libérant un latex blanc laiteux. Les branches de couleur brunes sont sillonnées à l'état sec et minutieusement pubérisées. Les feuilles (vert clair) glabre ou pubérulent sont disposées en spirale avec un pétiole de 3 à 9 cm (Figure 4a). Les fleurs, pédicellées, avec une ou deux étamines sont près de l'ostiole, dispersées plus bas dans le réceptacle. L'anthère est soit de la même longueur que filament ou beaucoup plus courtes, le périlanthe (brun rougeâtre) enveloppe complètement la ou les étamines. Les fleurs femelles sont pédicellées ou sessiles avec un style latéral fin et un stigmate grand ou petit. L'achène lisse est généralement de couleur claire. Les fruits sont déhiscents et charnus (Figure 4b), *F. ovata* est connu sous le nom d'arbre à éléphant (Aweke, 1979).



Figure 4: Feuille (a) et fruits (a) de *Ficus ovata* (Adjima, 2007 ; Jos, 2007)

1.2.4.3. Usages traditionnels

Le décocté des feuilles de *Ficus ovata* est utilisé dans le traitement des maladies infectieuses, des infections gastro-intestinales, de la diarrhée et facilite l'accouchement. Celui de la tige de l'écorce est utilisée dans le traitement des infections gastro-intestinales, de la diarrhée et comme antipoison. Au Bénin, les feuilles de cette plante sont utilisées contre les hémorroïdes externes, les entorses et la jaunisse (Kueté *et al.*, 2009). En Côte d'Ivoire les feuilles sont employées contre les psychonévroses. Les fruits sont comestibles, et également utilisés pour stimuler la production de lait chez les vaches et les tiges comme aliment pour la mastication, leurs fruits charnus et comestibles (Assi, 1990 ; Hanelt *et al.*, 2001).

1.2.4.4. Données toxicologiques

Les données de toxicité sur *Ficus ovata* sont peu disponibles dans la littérature. Cependant, quelques études de la toxicité aiguë ont été réalisées sur des rats albinos en administration intra péritonéale. La DL50 a été estimée à 288,5 mg/kg (méthode de Lorke) et 660 mg/kg (méthode arithmétique) (Mohammed & Bukar, 2014). Une étude de cytotoxicité de cette plante à différentes concentrations exposées aux cellules Hep G2 n'a montré aucun effet cytotoxique (Tembe-Fokunang *et al.*, 2018).

1.2.5. *Monodora myristica* gaertn

1.2.5.1. Position systématique

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Magnoliidae

Ordre : Magnoliales

Famille : Annonaceae

Genre : *Monodora*

Espèce : *myristica* (Brown, 1835)

1.2.5.2. Description botanique de la plante

Monodora myristica (gaertn.) Dunal est un arbre mesurant 30 à 35 m et 70 cm de diamètre (MSHP, 2018). C'est une plante de la famille des Annonaceae. Elle pousse dans les régions subsahariennes, en Afrique de l'ouest (Liberia, Nigeria, Cameroun, Ghana), en Afrique de l'est (Ouganda, Kenya) et en Afrique centrale (Angola) (Okafor, 1977; Weiss, 2002 ; Burubai *et al.*, 2009).

Le feuillage est dense et les branches sont étalées horizontalement. Les feuilles sont alternées, simples, caduques et arrondies à la base (Figure 5a). L'écorce de la plante est fissurée, anastomosée, odorante et de couleur grise. Les fruits sont sphériques, lisses, ligneux à coque épaisse et verte, attachés à un long pédoncule brun pâle de 1,5 cm de long (Figure 5b). Cette espèce est connue sur divers noms dont Effouin (Agni), Tigani (Malinké), Monnon, Moué (Abbey) (Weiss, 2002; Onyenibe *et al.*, 2015 ; MSHP, 2018).



Figure 5: Rameaux feuillés (a) et fruit (b) de *Monodora myristica* (Konda, 2015 ; Meike, 2017)

1.2.5.3. Usages traditionnels

L'écorce de la plante et les graines sont employées en médecine traditionnelle pour traiter les maux d'estomac et des hémorroïdes. Les décoctés de ces deux organes sont utilisés aussi contre les états fébriles, les maladies oculaires et infectieuses (Weiss, 2002 ; Adomou *et al.*, 2012). La même préparation intervient dans le traitement de l'ulcère de buruli et des céphalées (Yemoa *et al.*, 2008 ; N'guessan *et al.*, 2009). Les graines, torrifiées ou grillées sont utilisées comme adjuvant dans la préparation de plusieurs remèdes traditionnels. Ces graines sont employées pour le traitement de la fièvre jaune, des hernies, le paludisme et les maux de ventre. Quant aux feuilles, elles sont sollicitées pour les dysménorrhées et les racines pour la faiblesse ou comme stimulant sexuel (Aké-Assi, 2010 ; Assongba *et al.*, 2014).

1.2.5.4. Données toxicologiques

Une étude de toxicité aiguë chez des souris en administration intra péritonéale au Nigéria a montré que la fraction dichlorométhane de *Monodora myristica* avait une DL50 de 316 mg/kg (Miediegha *et al.*, 2022). Dans ce même pays, Akinwunmi *et al.* (2014) à travers un test de toxicité aiguë impliquant une administration orale de doses graduées d'une fraction de flavonoïde de cette même espèce à des souris a montré que la DL50 estimée était supérieure à 5000 mg/kg pc. De plus, l'administration orale de la fraction de flavonoïde chez les lapins à des doses de 500 mg/kg pc et de 1000 mg/kg pc pendant 28 jours, n'a montré aucun changement au niveau des paramètres biochimiques, hématologiques et des poids relatifs des organes (les tissus du cerveau, des poumons, du cœur, du foie et des reins). Houmènou *et al.* (2018) ont montré que la concentration létale de l'extrait aqueux des graines de *M. myristica* qui provoquait la mort de 50% des larves de crevette (*Artemia salina*) (CL₅₀) était de 2,560 mg/mL.

1.2.6. *Piper guineense* Schumach. & Thonn

1.2.6.1. Position systématique

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Magnoliidae

Ordre : Piperales

Famille : Piperaceae

Genre : *Piper*

Espèce : *guineense* (Linnaeus, 1753)

1.2.6.2. Description botanique

Piper guineense (Schumach. & Thonn) est une liane dioïque dont la tige principale est grimpante sur le tronc des autres arbres jusqu'à 20 m de hauteur à l'aide de racine crampon. C'est une espèce des forêts denses et humides, appartenant à la famille de Piperaceae. Elle est originaire des régions tropicales d'Afrique centrale et occidentale, connue en Guinée, en Ouganda et en Côte d'Ivoire, (Dalziel, 1955 ; MSHP, 2018). Il s'agit d'une plante vivace à épice communément appelée poivre en Ashanti connue également sous le nom de Aïssiassian (Agni), féfé (Malinké), Molala (Gouro), Iyere (Yoruba) (Besong, 2016 ; MSHP, 2018).

Les feuilles du *P. guineense* sont en forme de cœur de couleur vert pâle, alternés, polymorphes, ovales ou suborbiculaires à la base arrondie ou cordée mesurant entre 4 et 16 cm avec 5 à 7 nervures digitées (Figure 6a). Les fleurs sont disposées en spirale le long de la colonne vertébrale et sont jaune-verdâtres (Donatus, 2007). Les fruits sont petits, ovales, rougeâtres ou brun-rougeâtre lorsqu'elles sont mûres et noires lorsqu'elles sont sèches (Figure 6 b). Ce sont des baies de 3 à 6 mm de diamètre ; se présentant sous forme de grappes (Okwute, 1992 ; MSHP, 2018).



Figure 6 : Feuilles (a) et graines (b) de *Piper guineense* (Konda, 2008 ; Stefan, 2009)

1.2.6.3. Usages traditionnels

P. guineense est utilisé dans les domaines culinaires, médicaux, cosmétiques et insecticides. Il confère aux aliments de la chaleur, un arôme épicé et piquant. Il est employé dans le traitement des hémorroïdes, de l'ulcère et des maux de ventre (Besong, 2016 ;

Gnagbo, 2018). Les feuilles sont apéritives, antibactériennes, aseptiques, soulagent les flatulences (Nwachukwu *et al.*, 2010 ; Adesokan & Akanji, 2010). Ces feuilles sont également utilisées dans le cas des infections respiratoires, les rhumatismes, la syphilis, le faible nombre de spermatozoïdes chez l'homme et l'infertilité féminine (Adegbola, 1972 ; Besong, 2016). L'inconfort dans l'estomac causé par l'excès de gaz est soulagé par les graines (Anvam *et al.*, 1998).

1.2.6.4. Données toxicologiques

Une augmentation de la concentration d'hémoglobine, du nombre de globules blancs et du nombre de globules rouges ont été observés chez les animaux traités lors d'une étude réalisée par injection intrapéritonéale d'extraits de *P. guineense* à une dose de 10 mg/kg pc et 20 mg/kg pc (Nwankwo *et al.*, 2014). Houmènou *et al.*, (2018) ont montré que la concentration létale de l'extrait aqueux des graines de cette plante qui provoquait la mort de 50 % (CL50) des larves de crevette (*Artemia salina*) était de 0,434 mg/mL. Des expérimentations menées au Nigéria chez des souris par Oyemitan *et al.* (2014) sur l'huile essentielle des fruits frais de *P. guineense* ont permis d'estimer une DL50 de 693 mg/kg par ip et 1265 mg/kg en administration orale.

1.2.7. *Picralima nitida* stapf

1.2.7.1. Position systématique

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Rosidées

Ordre : Gentianales

Famille : Apocynacée

Genre : *Picralima*

Espèce : *nitida* (Bentham G. & Hooker, 1876)

1.2.7.2. Description botanique de la plante

Picralima nitida (stapf) est une plante tropicale, qu'on retrouve en Afrique de l'ouest (Ghana, Côte d'ivoire, Nigeria) et en Afrique centrale (Cameroun, Gabon, République Démocratique du Congo) (Bouquet & Debray, 1974 ; Ghislain *et al.*, 2017). C'est un arbre de la famille des Apocynaceae qui mesure 20 m de haut et connue sous divers noms : Aboya (Agni, Ashanti), Ebissi (Abouré), Sia gueï (Guéré) (Bouquet & Debray, 1974).

Les feuilles de cette plante sont grandes, opposées, acuminées et arrondies, de couleur vert-foncées, luisantes sur la face supérieure et vert-claires sur la face inférieure. Celles-ci mesurent 15 à 26 cm de long et 5 à 10 cm de large, traversées par de nombreuses nervures effacées (Figure 7a).

Les fleurs sont relativement grandes, blanches et organisées en inflorescences terminales et apparaissent entre mai et juin. Cinq lobes triangulaires d'environ 8 mm forment le calice. La corolle est formée d'un tube cylindrique de 2 cm bombé sur la partie supérieure. Les fruits contiennent des centaines de graines aplaties de 2 cm environ. Ils sont soit solitaires ou par deux avec une forme ellipsoïde (Figure 7b) (Bouquet & Debray, 1974 ; Alexandre, 1980).



Figure 7: Rameaux feuillés (a) et fruit (b) de *Picralima nitida* (Paul, 2008 ; Ralph, 2015)

1.2.7.3. Usages traditionnels

Les organes les plus utilisés en médecine traditionnelle sont les graines, les racines et l'écorce de la tige. Les graines sont utilisées au Ghana comme tonifiant et stimulant. Le fruit est utilisé au Cameroun contre la toux et la fièvre typhoïde. En République Démocratique du Congo, le fruit est associé à l'écorce de la tige pour traiter les mêmes pathologies (Ouayogode, 2021). En Côte d'Ivoire, les racines délayées dans du « koutoukou » sont utilisées comme aphrodisiaque (Aboli *et al.*, 2023). Selon les auteurs Teugwa *et al.* (2013) ; Betti *et al.* (2013) et Aguwa *et al.* (2001), les feuilles et les racines de cette espèce soulagent diverses douleurs, sont fébrifuges, luttent contre le paludisme et le diabète.

1.2.7.4. Données toxicologiques

Plusieurs études pharmacologiques, chimiques et toxicologiques existent sur *P. nitida*. Parmi les études de toxicité, figure celle réalisée par Fakeye *et al.* (2004) sur une fraction d'alcaloïdes des écorces de *P. nitida*. Ces auteurs ont observé une inflammation et une nécrose des hépatocytes du foie accompagnées d'une réduction du nombre de neutrophiles et d'une augmentation du nombre de lymphocytes chez les rats Wistar. Les expérimentations menées

par Olufunsho *et al.* (2019) ont montré que les graines de *P. nitida* engendrent une génotoxicité à toutes les doses testées ; et pourraient provoquer des lésions hépatiques, un appauvrissement du pool de glutathion en cas d'utilisation chronique. Selon ces auteurs, l'extrait aqueux de graines entraîne une augmentation du taux d'œstradiol, de la progestérone et une baisse de la FSH. La DL50 déterminée était de 707,107 mg/kg pc. Une autre étude de toxicité a mis en évidence des décès chez des souris testées à 500 mg/kg pc et une baisse de la fertilité après une injection intrapéritonéale de l'extrait éthanolique des graines à 50 mg/kg pc (Chidiebere *et al.*, 2015). Selon Kouitcheu *et al.* (2008), l'administration per os de l'extrait méthanolique du fruit provoque une perturbation à des doses plus croissante au niveau des paramètres hématologiques, rénaux, hépatiques et cardiaques. De plus, ces auteurs ont estimé une DL50 de 14,5 g/kg pc chez les rats mâles et 12,5 g/kg pc chez les rats femelles.

1.2.8. *Uvaria afzelii* sc. Elliot

1.2.8.1. Position systématique

Règne : Plantea

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Magnoliidae

Ordre : Magnoliales

Famille : Annonaceae

Genre : *Uvaria*

Espèce : *Afzeelii* (Oliver, 1868)

1.2.8.2. Description botanique de la plante

Uvaria afzelii est une espèce végétale des régions tropicales humide de l'Afrique de l'Ouest, présent en Guinée et au sud du Nigeria. C'est un petit arbre de 10 m de hauteur (Okpekon, 2006). Elle se développe dans les forêts denses, des sous-bois jusqu'aux côtes maritimes. En Côte d'Ivoire, elle est présente dans presque tous les types de végétation, mais elle est plus courante dans la région lagunaire et à la frontière de la savane. C'est un arbuste grimpant, recouvert de longs poils pouvant atteindre dix mètres.

Ces feuilles sont simples, entières, oblongues, alternées, arrondies à la base et obtuses au sommet. La face supérieure de la feuille lisse est verte et foncée tandis que la face inférieure, brun clair est densément velue. Elles peuvent mesurer 7 à 25 cm de long et 3 à 5 cm de large (Figure 8a).

Les fleurs sont de couleur jaune-verdâtre et sont densément tomenteuses avec un calice distinctement lobé dans le bourgeon. Les sépales mesurant plus de 1 cm de longueur, sont ovales et aigus ou subaigus. Les pétales des fleurs sont plus ou moins ovales, mesurent 1,8 à 3 cm (Figure 8b). Les fruits sont beiges longuement stipités, hirsutes, densément velus et composés de nombreux méricarpes avec plusieurs graines à l'intérieur (Okpekon, 2006).



Figure 8: Feuilles et fleurs de *Uvaria afzelii* (Opkekon, 2006)

1.2.8.3. Usages traditionnels

La plante est utilisée à la fois comme aliment pour ses fruits et comme médicament dans le traitement de certaines maladies, telles que la dysenterie, les douleurs abdominales, la sénescence, la fatigue et la cicatrisation des plaies (Adjanohoun & Aké-Assi, 1979).

Au Nigéria, Les feuilles bouillies avec le poivre sont utilisées contre la fièvre jaune (Ainslie, 1937). L'écorce est utilisée pour les infections du foie, du rein, de la vessie et contre la toux (Olowokudejo, 2008). En Côte d'Ivoire, la plante est considérée comme bonne pour les troubles bronchiques et les maux d'estomac, et pour combattre la fièvre infantile. Elle est également employée dans le traitement de la malaria et la fièvre jaune (Okpekon *et al.*, 2004). Le jus des feuilles est utilisé pour les crises d'épilepsie, d'évanouissement, contre la variole ou la gale (Bouquet & Debray, 1974 ; Adjanohoun & Aké-Assi 1979). La pulpe des feuilles et des graines de palme est consommée par les populations locales pour traiter la toux (Kerharo & Bouquet, 1950).

1.2.8.4. Données toxicologiques

Uvaria afzelii est une espèce qui a fait l'objet de plusieurs études pharmacologiques et chimique. Cependant peu d'études toxicologiques existent sur cette plante. Les études toxicologiques réalisées par Kouassi *et al.* (2022) sur les amers « 4 heures du matin » fait à partir de la tige de cette plante, ont provoqué une mortalité allant de 40% à 60% du nombre

total de rats en administration aigüe et une augmentation significative du taux de la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH).

1.2.9. *Xylopi*a *aethi*o*pica* dunal

1.2.9.1. Position systématique

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Magnoliidae

Ordre : Magnoliales

Famille : Annonaceae

Genre : *Xylopi*a

Espèce : *aethi*o*pica* (Linnaeus, 1782)

1.2.9.2. Description botanique de la plante

*Xylopi*a *aethi*o*pica* (Dunal) A. Rich est une plante appartenant à la famille des Annonacées. C'est un arbre de 8 à 15 m de hauteur. On le retrouve dans plusieurs pays en Afrique Occidentale, Centrale, Australe et dans les galeries forestières (Sénégal, Gambie, Côte d'Ivoire, Ghana, Angola, Zambie). Les feuilles sont entières et alternées avec des limbes elliptiques de 10 à 15 cm et large de 4 à 6 cm (Figure 9a). Ses fruits secs sont parfumés et poivrés d'où leurs appellations « poivre de Guinée » ou « poivre long ». Ils sont des carpelles, abondants, en forme de gousses linéaires rouge vif à maturité et deviennent noires en séchant (Figure 9b) (Koffi *et al.*, 2012 ; MSHP, 2018).



Figure 9: Rameaux feuillés (a) et fruit (b) de *Xylopi*a *aethi*o*pica* (David & Edinburgh, 2008 ; Latham, 2018)

1.2.9.3. Usages traditionnels

Les fruits sont employés comme condiments alimentaires, remède stimulant, tonique, ils sont conseillés aux nouvelles accouchées comme reconstituant (Koffi *et al.*, 2012). Les méricarpes secs sont utilisés comme adjuvant, vermifuge, pour le traitement des broncho-pneumopathies et des courbatures fébriles (Bouquet & Debray, 1974 ; MSHP, 2018)

1.2.9.4. Données toxicologiques

Les travaux sur la cytotoxicité sur les cellules de l'hépiderme humain effectués par Koffi *et al.* (2012) ont révélé que l'huile essentielle de *Xylopia aethiopica* n'est pas cytotoxique avec une CI50 > 3000 µg/mL. Houmènou *et al.* (2018) ont montré que la concentration létale qui provoquait la mort de 50 % (CL50) des larves de crevette (*Artemia salina*) était de 0,694 mg/mL.

Des études de toxicités ont été réalisées au Nigeria chez des rats sur l'extrait aqueux des fruits de *X. aethiopica*. Dans cette étude Anagor *et al.* (2022) ont observé quelques signes cliniques d'intoxication tels que la perte d'appétit, la piloérection, l'étirement de l'abdomen, les mouvements unilatéraux, la diarrhée et la léthargie chez les rats ayant reçu l'extrait à la dose de 1600 mg/kg. La mort a été observée chez les animaux ayant reçu 2900 mg/kg et 5 000 mg/kg d'extrait, et la DL50 a été estimé à 2154 mg/kg. L'analyse histologique effectuée par ces mêmes auteurs a montré une congestion vasculaire, une architecture de dégénérescence du glomérule accompagnée d'une distorsion des tubules rénaux et d'une hémossidérine sévère dans le foie, le rein et la rate.

1.3. Toxicité des plantes médicinales

Ces dernières années, les thérapies alternatives utilisant les produits naturels, en particulier ceux dérivés des plantes, ont suscité un intérêt croissant. Cet intérêt pour les produits d'origine végétale est dû à plusieurs raisons, à savoir l'inefficacité des propositions pharmaceutiques, l'utilisation abusive et/ou incorrecte de celles-ci. En outre, ces produits de synthèse sont à l'origine des effets secondaires insupportables par les patients (Kiranmai & Kiran, 2014).

Traditionnellement, les plantes sont considérées comme non toxiques et ont été utilisées par le grand public et les praticiens traditionnels du monde pour traiter divers problèmes (Oduola *et al.*, 2007). Bien que la littérature ait documentée plusieurs toxicités résultant de l'utilisation de plantes à de nombreuses occasions, la toxicité potentielle des plantes n'a toujours pas été reconnue par le grand public ou par les groupes professionnels de

la médecine traditionnelle (O'Hara *et al.*, 1998). Les plantes toxiques sont celles qui provoquent de graves problèmes, voire la mort, en cas d'ingestion d'une petite quantité de tiges, de feuilles, de graines, de fruits et de racines. D'autres plantes sont normalement inoffensives, mais elles peuvent devenir toxiques si les préparations qui en sont tirées sont consommées en excès, à fortes doses ou pendant une longue période (Khajja *et al.*, 2011). La toxicité des produits à base de plantes peut être liée à un accident suite à une erreur d'identification botanique, une ingestion accidentelle de plantes cardiotoniques, une intoxication par des remèdes populaires et des plantes qui interfèrent avec la thérapie pharmacologique conventionnelle (Rates, 2001).

Les plantes toxiques peuvent provoquer une irritation superficielle ou un inconfort par contact avec la peau ou un empoisonnement grave lorsqu'elles sont ingérées (Ndhala *et al.*, 2013). Les substances toxiques provenant des plantes peuvent affecter l'ensemble des organes vitaux de l'homme, tandis que certaines peuvent affecter des systèmes corporels fonctionnels clés tels que le système nerveux central (SNC), interférant ainsi avec la coordination des fonctions nerveuses de l'organisme. Les toxines les plus répandues sont les neurotoxines qui affectent le cerveau et le SNC, suivies par les cytotoxines et les toxines métaboliques qui affectent les organes tels que les reins, le foie, le cœur et les poumons. La gravité d'un effet toxique peut dépendre de la voie d'administration, du stade de croissance ou de la partie de la plante, de la quantité consommée, de l'espèce et de la sensibilité de la victime (Botha & Penrith, 2008). D'autres facteurs peuvent exacerber les effets néfastes des toxines dont la solubilité de la toxine dans les fluides corporels, la fréquence de l'intoxication ainsi que l'âge de la victime et le nombre de victimes.

L'effet toxique des plantes est basé sur leurs constituants chimiques qui sont classés en alcaloïdes, glycosides, protéines, oxalates, anti-vitamines, tannins, etc. Ils agissent en modifiant des mécanismes spécifiques impliquant des enzymes, des récepteurs et même du matériel génétique dans des cellules et des tissus particuliers (Chandra *et al.*, 2012).

1.4. Métabolites secondaires à l'origine de la toxicité des produits à base de plantes

1.4.1. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés naturels d'origine végétale ayant au moins un atome d'azote dans leur structure chimique leur confèrent un degré de basicité variable. Ce sont des molécules naturelles et organiques contenues dans les fleurs, les fruits ou les graines. Ces phyto-composés sont concentrés dans les vacuoles (Zachée, 2021 ; Krief, 2003). L'étude sur la localisation et la répartition montre qu'ils sont généralement associés à d'autres composés

dans la plante. Ils se présentent sous forme de glycosides ou de sels d'acide citrique, malique, tartrique ou combinés aux les tanins (Bruneton, 2009 ; Hage, 2013).

Les alcaloïdes appartiennent aux groupes des composés toxiques les plus puissants. Ils sont de violents poisons à forte dose. Sous leur forme stockée, ces composés ne sont pas toxiques, mais ils le deviennent suite à une modification du pH cellulaire. Il s'agit d'une famille hétérogène de composés organiques complexes à réaction alcaline ayant une activité physiologique à fort intérêt. Ils induisent des effets néfastes sur le métabolisme humain, animal, végétal (Kar, 2007). L'intoxication par des alcaloïdes a lieu suite à une exposition par voie respiratoire, cutanée, digestive ou sanguine. En général, les alcaloïdes ont des effets neurotoxiques chez les mammifères en raison de leur interaction avec le système nerveux (Donald & Bill, 1978).

Certains alcaloïdes peuvent être très dangereux pour les mammifères, tel est le cas de la cyclophamine (alcaloïde stéroïdien) qui induit des effets tératogènes chez les agneaux (Matsuura & Fett-Neto, 2015). De même, les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont responsables d'hépatotoxicité et de mutations génétiques (Donald & Billie, 1978). En outre, un autre alcaloïde, l'éphédrine présente dans l'éphédra peut entraîner de graves réactions toxiques allant des altérations hépatiques à une hypertension artérielle (HTA) sévère et à des problèmes cardiaques (George, 2011). Les intoxications aux alcaloïdes de types tropanique se manifestent par une série de signes cliniques dont la sécheresse des muqueuses des voies digestives, respiratoires, la constipation, les troubles de la vision, la photophobie, les modifications du rythme cardiaque, l'hypotension, la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, les troubles de l'humeur, la désorientation, l'ataxie et la dépression respiratoire (Alexander *et al.*, 2008).

1.4.2. Glycosides

Ce sont des composés constitués d'une fonction glycosidique liée à divers autres types de molécules. Ils sont stockés sous forme inactive chez plusieurs plantes et sont constitués de glycone (groupement glucidique) et d'aglycone (groupement non glucidique du composé) (Sauvion, 2013).

Les glycosides diterpéniques et l'atractylosides sont présents dans diverses plantes médicinales utilisées en Afrique (Obatomi & Bach ; 1998 ; Dahamna *et al.*, 2004). Ces espèces végétales sont réputées pour provoquer des lésions rénales et hépatiques aiguës souvent mortelles chez l'homme et les animaux domestiques qui en consomment (Stuart *et al.*, 1981 ; Hatch *et al.*, 1982 ; Martin *et al.*, 1986). La dégradation tissulaire du foie et la nécrose tubulaire proximale du rein sont observables sur les coupes histologique (Caravaca-Magarinos

et al., 1985 ; Hedili *et al.*, 1989 ; Koechel & Krejci, 1993). L'atractyloside est connu également pour ses effets délétères sur les fonctions cataboliques et anaboliques *in vivo* (Georgiou *et al.*, 1988).

Plusieurs études ont montré les effets aigus, chroniques et cancérigènes de la coumarine chez les rongeurs tels que le rat et la souris. Les modifications biochimiques et morphologiques du foie ont été analysées sur différentes périodes d'administration de la coumarine (1 semaine à 2 ans). En fonction de la dose administrée, le traitement par ce composé engendre une augmentation du poids relatif et des changements de divers paramètres biochimiques du foie. En outre, l'administration par voie orale de doses uniques de coumarine provoquent une nécrose hépatique et augmentent les activités des transaminases plasmatiques chez les souris de souche DBA/2 (Lake, 1999). Par ailleurs, les saponines sont de puissants tensioactifs qui perturbent les membranes cellulaires riches en lipides des érythrocytes humains et des micro-organismes, ce qui explique leurs puissantes propriétés antimicrobiennes (Wittstock & Gershenzon, 2002).

1.4.3. Protéines et peptides

Les protéines végétales représentent une source importante d'acides aminés pour l'alimentation. Ces derniers sont absorbés au niveau de l'intestin de l'homme et de l'animal puis deviennent des protéines adaptées. Néanmoins, il existe également des protéines et des peptides végétaux doués d'une activité biologique. Ils ne sont souvent pas hydrolysés dans le tube digestif, mais peuvent dans une certaine mesure être absorbés et exercer leur action spécifique dans l'organisme. Les familles des euphorbiacées renferment des plantes productrices de telles protéines, telle que la ricine (lectine), présente dans les graines du ricin. Ce composé inhibe la synthèse des protéines et provoque des effets systémiques chez les humains et les animaux, avec des symptômes gastro-intestinaux dominants.

De mêmes des lectines beaucoup moins puissantes sont contenues dans les graines de diverses espèces de Fabaceae tels que les haricots. La consommation de ces graines sans un traitement thermique suffisant, peut inhiber l'activité de nombreuses lectines et être à l'origine des coliques et d'autres symptômes gastro-intestinaux (Bernhoft, 2010).

1.4.4. Oxalates

L'acide oxalique ($H_2C_2O_4$) est un acide dicarboxylique dont la base est l'oxalate ($C_2O_4^{2-}$). C'est l'un des acides organiques les plus forts ($pK_{A1} = 1,27$; $pK_{A2} = 4,30$) (Elliott, 2017). L'acide oxalique est le produit final du métabolisme dont la voie d'excrétion est le rein. L'oxalate présent dans les urines peut provenir de l'alimentation (source exogène) ou d'une

synthèse endogène (Dijker *et al.*, 2012). La majorité (80 à 90 %) qui atteint les reins sont d'origine interne (Finkielstein & Goldfarb, 2006).

Dans l'organisme, l'oxalate est le « produit final » de diverses voies métaboliques, telles que le métabolisme de l'acide ascorbique/vitamine C, et ne peut être utilisé que s'il est trouvé en quantités excessives. Par conséquent, près de 100 % sont excrétés dans l'urine et finissent dans les selles (Dijker *et al.*, 2012). L'acide oxalique est présent en forte concentrations dans certains aliments, comme la rhubarbe, les épinards, l'oseille, les fruits rouges, le thé longuement infusé, le cacao, le chocolat, les haricots et les betteraves. (Finkielstein & Goldfarb, 2006 ; Massey, 2007).

Lorsque l'oxalate se dissocie, il peut se lier à des cations bivalents tels que le calcium, le rendant imperméable (Agwunobi *et al.*, 2002). Ce sont des sels d'oxalate instable qui sont hautement toxique par dissociation et libération des acides nocifs (Jean-Blain & Grisvard, 1973). Les plantes contiennent de l'acide oxalique ou ces sels en grande quantité. Les sels d'oxalates sont connus pour irriter la muqueuse et l'épithélium des humains et des animaux. Ils se trouvent dans les végétaux sous deux formes chimiques aux effets toxiques différents : l'oxalate (sous forme de sel de calcium, parfois de sodium ou de potassium) et l'acide oxalique libre. Ces deux formes chimiques sont présentes dans presque toute les plantes et toutes les parties de celles-ci (Imar, 2011)

L'acide oxalique est un poison puissant avec une dose mortelle (DL) de 10 à 15 g chez l'adulte (Imar, 2011). Même en petites quantités, les oxalates peuvent provoquer de graves brûlures et un gonflement de la bouche ou de la gorge (Imar, 2001). La consommation de grandes quantités d'acide oxalique réduit les taux plasmatiques de calcium et provoque des lésions rénales (Agwunobi *et al.*, 2002). La consommation régulière d'aliments riches en oxalate peut entraîner une néphropathie due au dépôt de cristaux d'oxalate dans les tubules rénaux, entraînant des calculs rénaux (Imar, 2011).

Selon Blood & Henderson (1974), l'ingestion d'une quantité excessive d'oxalate peut provoquer une irritation gastro-intestinale, l'obstruction des tubules rénaux par des cristaux d'oxalate de calcium, l'apparition de calculs urinaires, une hypocalcémie, une faiblesse musculaire ou une paralysie.

1.4.5. Saponosides

Les saponosides forment un grand groupe de glycosides très courant chez les végétaux. Ils se caractérisent par leur propriété tensioactive, car ils se dissolvent dans l'eau pour former des solutions moussantes (Bruneton, 2009). Il s'agit de différents hétérosides

formés de génime stéroïde appelés sapogénines (pôles lipophiles) contenant un ou plusieurs groupes saccharidiques (pôles hydrophiles) (Holstein & Hohl, 2004). Les saponosides sont produits dans la voie isoprénoïde où trois unités isoprène sont oxydées (de la tête à la queue) pour former du farnésyl pyrophosphate (queue à queue), ce qui donne du squalène (Holstein & Hohl, 2004). Le squalène est ensuite oxydé et cyclisé différemment en oxydoqualène, formant un triterpène C-30 avec un squelette stéroïde C-27 (Vincken *et al.*, 2007).

Les saponosides sont réputés pour leur activité hémolytique, leur goût amer, acide et leur toxicité sur les animaux à sang froid (Zachée, 2021). Une fois ingérés, ils entraînent des irritations gastriques. Les saponosides provoquent l'hémolyse des globules rouges lorsqu'ils sont injectés dans le circuit sanguin. C'est sans doute la conséquence de leurs propriétés détergentes et leur capacité générale à briser les membranes (Hopkins, 2003).

1.4.6. Terpènes

Les terpènes sont généralement des composés lipophiles, renfermant un atome de carbone et d'hydrogène ou un atome de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Sa grande diversité vient du nombre d'unité de base qui composent la chaîne et des différents modes d'assemblage. La famille des terpènes comprend les hormones (gibbérellines et acide abscissique), les pigments caroténoïdes (carotènes et xanthophylles), les stérols (l'ergostérol, le sitostérol, le cholestérol), les dérivés de stérols (les hétérosides digitaliques) et le latex (base naturelle du caoutchouc) (Hopkins, 2003 ; Kalome, 2007). Ils constituent une famille de phyto-composés largement représentée, chimiquement importante et très diversifiée. ±

Les terpènes sont à l'origine du caractère aromatique des espèces végétales. Cet arôme est dû à la libération de composés très volatiles constitués de 10, 15 à 20 atomes de carbones. (Mitaine-Offier *et al.*, 2003). Ces composés volatiles appelés huiles essentielles (HE), sont extraits des plantes où ils se trouvent soit préformés, soit unis sous la forme hétéroside. Dans ce cas, l'huile essentielle est « libérée » par le processus de fermentation des glycosides ou par l'action de la vapeur et de la chaleur lors de l'extraction. Parmi les nombreuses substances contenues dans les huiles essentielles figurent les carbures terpéniques (limonène, phellandène), les carbures concentrés, les alcools (bonéol, menthol), les phénols (thymol, carvacrol, eugénol), les aldéhydes (benzoïque, cinnamique, citral), la cétone (camphre, thuyone), les esters (acétate de linalyle, gyanyl) et les composés soufrés (Duraffourd & Lapraz, 2002).

De nombreux terpènes sont toxiques pour certains insectes (Justicia *et al.*, 2005). Chez les herbivores, les effets aversifs des terpènes peuvent être médiés par différentes voies.

Initialement, l'action des terpènes peut s'exercer comme des répulsifs des insectes par la libération de saveurs indésirables. Par ailleurs, ceux-ci peuvent affecter indirectement l'absorption par des voies post-digestives comme la baisse de la digestion (Robbins *et al.*, 1987), la toxicité générale sur l'animal et l'acidose sanguine (Foley, 1992).

1.4.7. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques naturels. Il existe près de 6500 flavonoïdes répartis en 12 classes et leur nombre ne cesse d'accroître (Stöckigt *et al.*, 2002). Ils possèdent tous en commun un squelette chimique de base (l'enchaînement 2-phénylchromane) (Bruneton, 2009 ; Massaux, 2012). En fonction du nombre, de la structure chimique des carbones constitutifs et sur la base de la nature des substituants, les flavonoïdes sont classés en plusieurs catégories dont les plus importantes sont les anthocyanes, les flavones, les flavonols, les isoflavones et les flavanones (Massaux, 2012).

Ils représentent une catégorie de métabolites secondaires très courants dans les plantes. Les pigments, qui sont des colorants de la flore, contribuent partiellement à la teinte des fleurs et des fruits et quelquefois des feuilles. Toutefois, leur présence n'est pas seulement restreinte aux fleurs, aux feuilles et aux fruits, mais peut se retrouver dans toutes les parties de la plante. Ils se localisent dans la vacuole des cellules, soit sous forme d'hétérosides, soit en tant que constituants de certains plastides, appelés chromoplastes. On les trouve dans divers aliments et boissons, tels que les légumes, la bière, le vin rouge, le café, le thé, ainsi que dans de nombreuses plantes aux vertus thérapeutiques (Havsteen, 2002).

Les premières informations sur les effets secondaires toxiques des flavonoïdes proviennent principalement d'études *in vitro*. Seule une des 17 études sur l'alimentation menées sur des animaux de laboratoire a signalé la cancérogénicité. Cette étude a été présentée lors d'une conférence de la Fédération des sociétés américaines de biologie expérimentale en 1984, et portait sur les flavonoïdes alimentaires mutagènes (Starvic, 1984). Cependant, plusieurs rapports plus récents issus d'études antérieures suggèrent que les flavonoïdes, y compris la quercétine, pourraient avoir des effets antimutagènes *in vivo* (Kato *et al.*, 1984).

1.4.8. Tanins

Les tanins, des substances phénoliques naturelles, représentent des métabolites secondaires des plantes supérieures, solubles dans l'eau, et affichant une masse moléculaire variant de 500 à 3000 Da. Leur capacité à former des associations stables avec d'autres macromolécules, notamment les protéines, est bien documentée (Jean-blain, 2000). Ils se

trouvent largement répandus dans le règne végétal, en particulier au sein de certaines familles telles que les légumineuses (Fabaceae). Au niveau des plantes, les tanins se trouvent dans divers organes.

Les concentrations les plus élevées se trouvent fréquemment dans les fleurs, les fruits, et les feuilles. On observe essentiellement une accumulation de ces composés dans les écorces âgées et les tissus présentant des altérations pathologiques telles que les galles. Chimiquement, les tanins sont classés en deux groupes principaux : les tanins condensés et les tanins hydrolysables, qui se distinguent par leurs caractéristiques chimiques et leur origine biogénétique divergentes (Jean-blain, 2000).

Les tanins hydrolysables ou encore tanins galliques peuvent parfois provoquer de graves intoxications souvent mortelles chez les mammifères herbivores. Cette nocivité est due au fait que les tanins hydrolysables (de faible poids moléculaire) peuvent être scindés puis les composés qui en sont issus peuvent être absorbés au niveau de la muqueuse intestinale. Ils peuvent alors circuler dans le sang, provoquant de graves intoxications, à l'origine des lésions hépatiques et rénales (Jean-Blain, 2000).

Les tanins non hydrolysables, également appelés tanins catéchiques, sont considérablement moins toxiques que les tanins hydrolysables, car ils ne peuvent pas être hydrolysés. En raison de leur poids moléculaire élevé, ils sont peu absorbés par la muqueuse digestive. Des recherches menées sur des ovins ayant ingéré des doses importantes de quebracho (représentant 16 % de leur ration alimentaire) ont révélé que les tanins condensés altèrent l'intégrité de la structure des muqueuses digestives, entraînant une perte de cellules épithéliales ainsi que des signes d'ulcérations et de dégénérescence (Hervas *et al.*, 2003).

1.4.9. Quinones

Les quinones sont des composés organiques avec un cycle benzénique dénaturisé sur un groupe carbone qui peut être en position ortho pour former l'ortho-quinone 1 ou en position para pour former la para-quinone 2 (Brown *et al.*, 2017). Ils sont omniprésents dans la nature et font partie des éléments essentiels des organismes vivants. Ils sont spécifiquement liés au transport des électrons dans la chaîne respiratoire cellulaire (Monks *et al.*, 1992). Ils appartiennent à trois groupes principaux : les benzoquinones, les naphthoquinones et les anthraquinones. Ils sont communs chez les plantes supérieures et les champignons. Les benzoquinones sont caractéristiques des arthropodes, rares chez les plantes supérieures et peu communes chez les champignons. Les anthraquinones sont courantes dans les champignons,

les lichens et un nombre limité d'angiospermes. On les trouve sous forme libre ou sous forme de glycosides (Kalome, 2007).

La quinone réductase réduit les quinones par deux électrons pour produire des hydroquinones (Cassagnes, 2015). L'hydroquinone se présente sous forme de cristaux blancs incolores ou inodores. Soluble dans l'eau, c'est un irritant qui provoque des modifications neurologiques, musculaires, des tremblements, des convulsions et la mort dans les 2 heures suivant une insuffisance respiratoire. Lorsqu'elle est administrée par voie orale, l'hydroquinone provoque des adénomes hépatocellulaires chez la souris et rénaux chez le rat. Chez l'homme, son ingestion provoque de graves dommages gastro-intestinaux, ainsi que des effets neurologiques et une hémolyse associée à la méthémoglobinémie. Elle irrite la peau et provoque de graves dommages si elle pénètre dans les yeux (Bonnard *et al.*, 2006).

1.5. Objectifs des tests de toxicité sur les produits à base de plantes

L'objectif principal de l'évaluation toxicologique de tout produit à base de plantes est d'identifier les effets indésirables et de déterminer les limites du niveau d'exposition auxquelles ces effets se produisent. Deux facteurs importants sont pris en considération lors de l'évaluation de la sécurité d'un produit à base de plantes : la nature, l'importance de l'effet indésirable et le degré de gravité de l'effet indésirable.

Un objectif tout aussi important des tests de toxicité est la détection des extraits de plantes toxiques ou des composés qui en dérivent au cours des phases d'évaluation précliniques et cliniques du développement de produits à partir de sources végétales. Cela facilitera l'identification des substances toxiques qui peuvent être éliminées ou modifiées au cours du processus ; et cela offre l'opportunité d'une évaluation approfondie d'alternatives plus sûres et prometteuses (Gamaniel, 2000).

1.5.1. Définition de la toxicité

La toxicité est définie comme un aspect de la pharmacologie qui traite des effets nocifs des substances bioactives sur les organismes vivants. Des études et des tests toxicologiques sont essentielles pour déterminer l'innocuité et l'efficacité de tout nouveau produit en vue de décider si ce produit doit ou non être adopté pour un usage clinique (Anisuzzaman *et al.*, 2001; Alam *et al.*, 2006).

En fonction de la durée d'exposition des animaux au produit, il peut y avoir trois types d'études toxicologiques : études aiguës, subaiguës et chroniques (Baki *et al.*, 2007). Les effets toxiques aigus et chroniques diffèrent principalement les uns des autres par la quantité de

composés chimiques impliquée et le temps nécessaire pour détecter l'effet (Timbrell, 2002). Les effets aigus sont normalement observés peu de temps après l'exposition et résultent de l'absorption de grandes quantités de produit en une seule dose, généralement sous forme de liquide. En revanche, les effets chroniques sont souvent observés sur une longue période pendant laquelle l'exposition peut être continue ou intermittente, bien qu'évidemment à des niveaux trop faibles pour produire des effets aigus (Ayoub, 2018).

1.5.2. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë se manifeste après une exposition brève à une substance toxique, caractérisée par une absorption rapide du toxique en une seule dose ne dépassant pas 24 heures. Le seuil de toxicité survient lorsque l'organisme ne peut plus réparer la lésion ou détoxifier la substance (Ayoub, 2018). Elle utilise une méthode de dosage prédéterminée et fournit des données qui permettent de classer les substances selon le Système général harmonisé de classification des substances extrêmement toxiques (SGH) (OCDE, 1998).

En général, les manifestations cliniques se développent rapidement, la mort ou la guérison survient sans retard. Une méthode pratique de caractériser la toxicité d'une substance consiste à déterminer sa dose létale 50 (DL50). Cette dose permet de mettre en évidence les signes cliniques d'intoxication et de comparer le potentiel toxique des différentes substances. Elle est souvent utilisée comme point de départ des études toxicologiques, car elle offre une base minimale de connaissances. La DL50 représente la quantité d'une substance nécessaire pour provoquer le décès de la moitié d'une population animale dans les conditions expérimentale (Gilles, 2004 ; Ayoub, 2018).

La détermination de la DL50 est nécessaire dans la mesure où elle permet de classer les produits chimiques selon leurs toxicités (plus elle est faible plus la substance est jugée toxique). Elle permet aussi des essais thérapeutiques chez l'homme, d'évaluer le danger en cas de surdosage puis de programmer des études de toxicité chronique et subaiguë chez les animaux. Elle permet également de garantir la qualité des produits chimiques, de déterminer la marge de sécurité ou de l'index thérapeutique qui est le rapport entre la dose létale 50 (DL50) et la dose efficace 50 (DE50) (Ayoub, 2018).

Tableau I: Classification de la toxicité sur la base des fourchettes des valeurs des DL50
Hodge et Sterner (Frank, 1992).

DL50 (mg/kg)	Classification
< 1	Extrêmement toxique
1 à 50	Hautement toxique
50 à 500	Modérément toxique
500 à 5000	Légèrement toxique
5 000 à 15 000	Pratiquement non toxique
>15000	Relativement inoffensif

1.5.3. Toxicité subaiguë

Dans les études de toxicité subaiguë, des doses répétées du médicament sont administrées en quantité sublétales sur une période de 14 à 21 jours. Les études de toxicité subaiguë sont utilisées pour déterminer l'effet du médicament sur les paramètres biochimiques et hématologiques du sang ainsi que pour déterminer les changements histopathologiques (Baki *et al*, 2007 ; Dahamna *et al*, 2004 ; Belguet, 2010). Il s'agit d'une technique basée sur la ligne directrice 407 de l'OCDE pour les essais sur les produits chimiques. Cette méthode implique une administration orale répétée après que les données de toxicité initiale ont été obtenues à partir de tests de toxicité aiguë. Son objectif est d'étudier les effets toxiques des substances chimiques dans un large spectre. De plus, cette étude de 28 jours fournit des informations sur les effets d'une exposition orale répétée et peut indiquer la nécessité d'études plus approfondies. Les données obtenues grâce à l'application de la méthode d'essai doivent donner une indication de la relation dose-réponse et déterminer la concentration sans effets indésirables observés. L'espèce recommandée pour cette étude est le rat, bien que d'autres espèces puissent être utilisées (OCDE, 2008).

A la fin de l'expérience, à la veille après le jeûne, des échantillons de sang doivent être prélevés immédiatement après l'euthanasie des animaux. Ces échantillons serviront à réaliser des tests hématologiques (concentration en hémoglobine, numération plaquettaire, formule leucocytaire, et érythrocytaire) et des tests biochimiques (cholestérol, transaminases, phosphatase alcaline, créatinine, urée, sodium, potassium, chlore, glucose) (OCDE, 1995).

1.5.4. Toxicité chronique

La toxicité chronique est un ensemble d'effets néfastes résultant de l'exposition quotidienne et répétée d'animaux de laboratoire à un produit chimique. Dans les études de toxicité chronique, le produit est administré à différentes doses pendant une période de 90

jours à plus d'un an afin de déterminer le potentiel cancérogène et mutagène du médicament (Baki *et al.*, 2007 ; Hodgson & Cunny, 2010).

Les paramètres des études de toxicité chronique sont les mêmes que ceux de l'étude subaiguë. Des études à doses multiples sont nécessaires pour garantir la sécurité des produits naturels. D'autre part, les observations cliniques des essais aigus sont des outils précieux pour définir les doses à tester dans les expériences à doses multiples, ainsi que des études pharmacologiques chez l'animal et chez l'homme (Alvarez *et al.*, 2004 ; Merghem *et al.*, 2013 ; Boussahel *et al.*, 2013).

L'évaluation de la toxicité chronique consiste à mettre en évidence les changements fonctionnels et/ou morphologiques résultant de doses répétées d'une substance, seule ou en combinaison, et à déterminer les conditions dans lesquelles ces changements se produisent de manière dose-dépendante. Cette évaluation a pour but :

- d'estimer la dose de l'espèce animale étudiée sans effets toxiques
- de déterminer la dose journalière admissible (DJA) ;
- de déterminer les effets toxiques et les organismes cibles après des expositions répétées ;
- de déterminer si les effets sont réversibles ou irréversibles ;
- de déterminer le mécanisme d'action de la substance et les interactions possibles avec d'autres substances chimiques.

Pour les essais de toxicité chronique, autant d'informations que possible sur le produit testé (propriétés physiques et chimiques) doivent être disponibles. Les expériences sont réalisées sur des animaux dont les paramètres pharmacocinétiques sont aussi proches que possible de leurs homologues humains. Les expériences doivent inclure deux espèces animales, dont l'une n'appartient pas à la catégorie des rongeurs, afin de minimiser les erreurs d'extrapolation. Les deux animaux choisis sont le rat et le chien, suivis des primates. Trois doses différentes sont utilisées : dose élevée provoquant une toxicité pour les organes cibles, dose faible : provoquant des effets pharmacodynamiques et thérapeutiques, puis une dose intermédiaire (moyenne géométrique entre deux doses) (Ayoub, 2018).

1.6. Voies d'administration des substances en étude expérimentale de la toxicité

Ce terme fait référence à la manière dont les produits sont introduits chez les animaux ou à l'homme. Différentes voies peuvent être utilisées pour évaluer la toxicité d'un composé chez les animaux. Les deux modes d'administration les plus couramment utilisés pour les études animales sont l'injection intrapéritonéale et la voie orale (Poole & Leslie, 1989).

1.6.1. Injection intrapéritonéale

Il s'agit d'une des méthodes d'administration qui peut parfois fournir des informations sur la toxicité locale et systémique. Pour administrer des médicaments par injection intrapéritonéale, l'animal est allongé sur le dos et son abdomen est rasé. Cette zone est soigneusement nettoyée et la paroi abdominale est ponctionnée à l'aide d'une seringue et d'une aiguille appropriées. Pour minimiser le risque de perforation des viscères abdominaux, l'injection doit être effectuée de façon rostrale et latérale à un angle d'environ 15° par rapport à l'abdomen et à la vessie. La profondeur de pénétration ne doit pas dépasser 5 mm (Waynforth, 1980 ; Poole & Leslie, 1989).

1.6.2 Administration par voie orale

La voie orale est probablement l'un des moyens les plus courants par lequel un produit chimique pénètre dans l'organisme. En bref, l'administration orale est la forme d'administration impliquant la voie gastro-intestinale, qui peut être considéré comme un tube qui traverse le corps, commençant par la bouche et se terminant par l'anus. Bien qu'il se trouve à l'intérieur du corps, son contenu se situe principalement en dehors des fluides corporels. La plupart des produits chimiques administrés par voie orale peuvent avoir un effet systémique sur l'organisme qu'ils soient absorbés par la bouche ou le tractus gastro-intestinal.

L'administration orale de produits chimiques rapidement absorbés par le tractus gastro-intestinal exposerait théoriquement le foie à des concentrations plus élevées du xénobiotique par rapport à d'autres voies d'administration (Loomis & Hayes, 1996). En outre, si un composé pénètre dans le cycle entéro-hépatique, au moins une partie du composé sera localisée dans le foie. Les composés connus hépatotoxiques devraient être plus toxiques après une administration orale répétée, alors que leur administration par d'autres voies peut être moins dangereuse (Waynforth, 1980 ; Loomis & Hayes, 1996).

1.7. Organes cibles d'intoxication

La sensibilité d'un organe à la toxicité varie d'un tissu à l'autre. Par exemple, les reins et le foie sont plus vascularisés, ce qui les rend plus sensibles à la toxicité que les tissus osseux (Viala & Botta, 2007).

1.7.1. Hépatotoxicité

1.7.1.1. Structure anatomique et fonctionnelle du foie hépatotoxicité

Le foie est le plus grand organe interne du corps et est divisé en deux lobes par le ligament falciforme : un grand lobe droit et un lobe gauche plus petit. Chaque lobe est

ensuite divisé en lobules, qui sont les unités fonctionnelles du foie (Figure 10). Le foie compte environ un million de lobules remplis d'hépatocytes. Les hépatocytes sont responsables de la sécrétion de la bile et remplissent également diverses fonctions métaboliques. Entre chaque rangée d'hépatocytes se trouvent de petites cavités appelées sinusoides (Berne & Levy, 1998). Les principales fonctions des sinusoides sont de détruire les vieux globules rouges ou défectueux, d'éliminer les bactéries, les particules étrangères du sang, de détoxifier les toxines et autres substances nocives (Silverthorn, 2007).

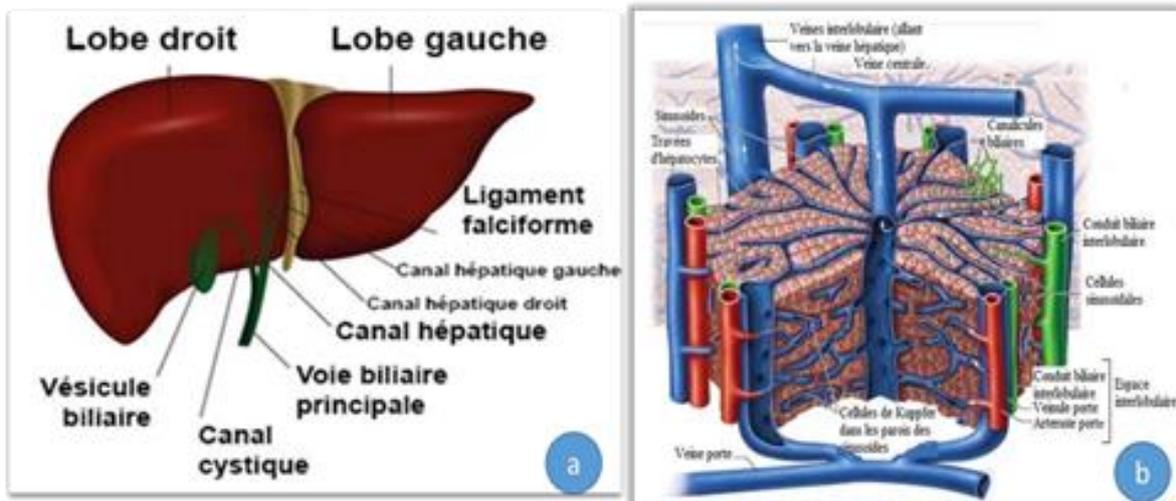


Figure 10: Structure anatomique du foie (Malrkey et al., 2005 ; Marieb & Hoehn, 2015)

Le foie est l'organe cible des lésions causés par les produits. Plusieurs facteurs importants sont connus pour contribuer à la susceptibilité du foie. Tout d'abord, les composés absorbés dans l'intestin sont transportés jusqu'au foie par la veine porte hépatique. Le foie est donc le premier organe perfusé par les substances absorbées dans l'intestin. Un deuxième facteur est la concentration élevée dans le foie d'enzymes métabolisant les xénobiotiques (Deshpande, 2002 ; Wallace & Meyer, 2010). Le foie reçoit 25% de l'apport sanguin du cœur. Les substances toxiques absorbées depuis l'intestin sont transportées directement vers le foie, qui est donc le premier organe cible exposé après l'intestin (Mukazayire *et al*, 2010).

Les hépatocytes sont des cellules qui constituent la majeure partie de la structure du foie et sont métaboliquement très actives. Ils sont normalement impliqués dans de nombreux processus biochimiques importants, tels que l'élimination de l'azote sous forme d'urée, la synthèse du glycogène, qui sert de réserve de glucose, et la synthèse des lipides. De nombreuses substances toxiques inhibent la synthèse des protéines en raison de leur action dans le foie. Le foie a également un rôle clé dans l'élimination des toxines externes

(xénobiotiques) (Baker, 2012). De nombreuses études ont déjà conduit à la caractérisation de plus de 170 constituants isolés à partir de 110 plantes appartenant à 55 familles qui ont été signalées pour traiter les maladies du foie et stimuler les fonctions hépatiques (Mukazayire *et al*, 2010). Alors que d'autres ont été signalés comme causant des lésions au foie (Atawodi *et al*, 2011), notamment des enzymes hépatiques élevées, une hépatite aiguë ou chronique, une cholestase, une nécrose ou une fibrose hépatique, une cirrhose, une insuffisance hépatique, et une thrombose hépatique (Abdualmjid & Sergi, 2013).

1.7.1.2. Lésions hépatiques

L'hépatite est une maladie du foie caractérisée par une phase inflammatoire qui peut être aiguë ou chronique. Selon la cause de l'inflammation, on distingue deux principaux types d'hépatites (Endougou, 2015) : l'hépatite virale et l'hépatite non virale. Cette dernière est généralement causée par des produits ou des substances toxiques pour le foie. Cela peut être dû à des parasites (les schistosomes et la plupart des œufs), à des médicaments (paracétamol), à un empoisonnement ou à une consommation excessive d'alcool. Elle peut également inclure l'hépatite auto-immune, une maladie inflammatoire chronique d'origine obscure caractérisée par la production d'auto-anticorps (Benhamou, 2002).

La cholestase est une anomalie du processus d'excrétion de la bile depuis sa formation au niveau de l'hépatocyte jusqu'à l'ampoule de Vater. On parle de cholestase lorsque la phosphatase alcaline est trois fois supérieure à la norme quelles que soient les valeurs des transaminases. En revanche, si vous êtes en dessous de ce seuil et que vous n'avez pas de douleurs biliaires, il vaut peut-être mieux parler d'une augmentation des transaminases alors qu'elles sont cinq fois supérieures à la normale. La cholestase peut survenir suite à des lésions des gros conduits ou des petits ou moyens conduits. Quel que soit le mécanisme, la cholestase est suffisamment longue pour entraîner une perte de poids avant de développer un ictère cholestatique (Dominique, 2013).

La nécrose (un mécanisme régulateur de la mort cellulaire) est un processus dégénératif qui se produit dans les cellules soumises à des dommages physiques, chimiques ou osmotiques. La nécrose hépatique fait référence à la mort des hépatocytes et peut être focale (centrolobulaire médiane ou périphérique) ou généralisée. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une lésion aiguë (mort tissulaire ou cellulaire) (Barka & Benmoussa, 2018). Il peut s'agir d'un problème toxique, physique ou chimique. Cela peut se produire après une attaque par un agent infectieux ou en raison de facteurs physiologiques qui suppriment les mécanismes de défense et d'adaptation de la cellule (Scoazec, 1997).

La fibrose hépatique est définie comme l'accumulation de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique. C'est la complication majeure parmi toutes les maladies chroniques du foie, qu'elle soit d'origine alcoolique, virale, parasitaire, biliaire et autre. La plus courante est la cirrhose, un processus irréversible et une cause de maladie et de décès (Barka & Benmoussa, 2018).

La cirrhose est définie comme une atteinte hépatique chronique caractérisée par la formation de tissu fibreux (fibrose) ou une atteinte hépatique. Ce changement dans la structure du tissu hépatique interfère avec la circulation sanguine et empêche le foie de remplir ses fonctions métaboliques. La cirrhose est dite « silencieuse » car de nombreux patients restent inactifs (phase compensée) jusqu'à ce que la maladie entre dans la phase décompensée. Cette dernière peut se présenter sous la forme d'une ascite, d'une péritonite bactérienne spontanée et/ou d'un saignement variqueuse secondaire à une hypertension portale (Nguyen, 2018).

La stéatose hépatique est une maladie qui est caractérisée par l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes. Cette accumulation peut être suivit de modifications de la structure du foie (cirrhose) ou d'une réponse inflammatoire (hépatite). Les causes de la stéatose sont multiples : l'alcool, certaines drogues. Il existe deux types de stéatose : la stéatose alcoolique et la stéatose non alcoolique (Carip, 2014). Bien que la stéatose soit souvent considérée comme une maladie grave, elle peut constituer la première étape de la progression d'une maladie du foie vers une grande variété de maladies du foie, de la stéatohépatite à la cirrhose (Leclercq & Sempoux, 2006).

L'apoptose représente l'exécution du programme de mort de la cellule et se caractérise par des modifications physiologiques nucléaires, c'est-à-dire la prolifération nucléaire, la dégradation de l'ADN et la division nucléaire. Cette condition provoque la séparation à travers une élimination de certaines cellules voisines, rétrécissant plutôt que gonflant. L'apoptose ne nuit pas aux cellules environnantes, elle maintient un équilibre entre perte et gain cellulaire. L'apoptose est relativement rapide et se termine au bout de quelques minutes à quelques heures par la phagocytose des corps apoptotiques (Rust & Gores, 2000).

La thrombose de la veine porte est une maladie vasculaire splanchnique caractérisée par une rupture thrombotique chronique ou récente du système veineux porte. Les principaux facteurs physiopathologiques associés à la thrombose sont considérés comme une activité procoagulante accrue dans le sang, des lésions des parois veineuses et des altérations du flux veineux (stase veineuse). Les patients atteints de thrombose ressentent souvent des douleurs, un gonflement et une sensibilité au mollet (Lee *et al.*, 2016). Cela indique une complication

très courante du canal hépatique (Intagliata *et al.*, 2019 ; Northup *et al.*, 2020). Elle peut toucher le tronc de la veine porte, ses branches principales, et peut s'étendre jusqu'aux veines spléniques et mésentériques. La thrombose de la veine porte peut interférer avec l'apport sanguin en obstruant partiellement ou complètement à l'irrigation sanguine (Intagliata *et al.*, 2019 ; Northup *et al.*, 2020).

1.7.1.3. Mesure des activités enzymatiques du foie

Les tests hépatiques comprennent les mesures des transaminases (ASAT et ALAT), la phosphatase alcaline (ALP), la bilirubine conjuguée et non conjuguée et la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) (Dominique, 2013).

Des taux élevés de transaminases peuvent refléter une atteinte hépatocellulaire ou une perturbation de l'écoulement de la bile (Overbeck-Rezaeiana & Beat Helbling, 2014). La phosphatase alcaline est produite principalement dans le foie (épithélium biliaire) mais se trouve également en abondance dans les os et en moindre quantités dans les intestins, les reins et les globules blancs. Les niveaux sont physiologiquement plus élevés chez l'enfant, associés à la croissance osseuse et pendant la grossesse en raison de production placentaire. Des niveaux pathologiquement augmentés se produisent principalement dans les maladies osseuses et hépatiques cholestatiques (Philip *et al.*, 2017).

1.7.2. Néphrotoxicité

1.7.2.1 Structure anatomique et fonctionnelle des reins

Les reins sont une partie essentielle du système urinaire responsable de la production et de l'excrétion de l'urine dans un uretère, et remplissent également des fonctions homéostatiques telles que la régulation des électrolytes. Ils servent à l'organisme de filtre naturel du sang et éliminent les déchets qui sont détournés vers la vessie. En produisant l'urine, les reins excrètent les déchets tels que l'urée et l'ammoniaque ; les reins sont également responsables de la réabsorption de l'eau, du glucose et des acides aminés. La peau extérieure du rein est la capsule rénale. La partie externe du rein est constituée du cortex et de la médulla qui contiennent des millions de minuscules structures appelées néphrons (Figure 11) (Wheater *et al.*, 1982).

Les néphrons sont responsables de la filtration de l'eau dans la circulation sanguine. Le néphron est composé de deux parties principales : le corpuscule rénal et le tubule rénal. À l'intérieur du corpuscule rénal se situe le glomérule, un réseau de capillaires sanguins qui est entouré, d'abord, d'une double membrane (la membrane capsulaire glomérulaire), puis par la capsule de Bowman. Le tubule rénal se compose du tubule proximal, de l'anse de Henle et du

tubule distal (qui aboutit finalement aux tubules collecteurs) (Silverthorn, 2007). Des évaluations biochimiques sanguines de l'Urée et de la Créatinine peuvent traduire des cas de lésions cellulaires et tissulaires au cours d'une néphrotoxicité (Terjung *et al.*, 2000 ; Gbogbo, 2015)

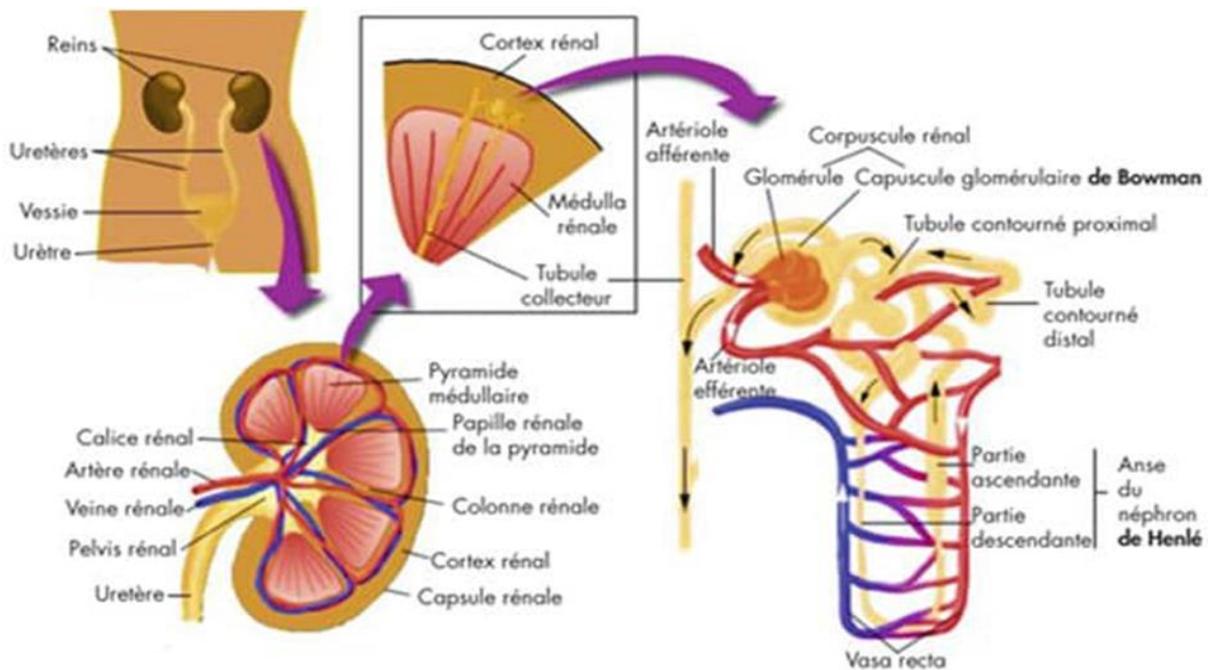


Figure 11: Structure anatomique des reins de rats Wistar albinos (Benhamza, 2020)

Souvent, l'exposition à une quantité élevée de produit chimique peut provoquer des effets sur les reins qui ne sont pas observés à des expositions moindres. Les effets des lésions rénales sont souvent évalués en des termes non spécifiques, tels que des changements dans le poids des reins (à la fois des augmentations et des diminutions) ou l'augmentation de la teneur en protéines de l'urine (protéinurie) ou les modifications du volume de l'urine.

L'insuffisance rénale aiguë est l'une des réponses les plus courantes des reins aux substances toxiques. Cette insuffisance se caractérise par une baisse rapide du taux de filtration glomérulaire et une augmentation de la concentration de composés azotés dans le sang. Les composés qui provoquent une vasoconstriction rénale réduisent la quantité de sang qui atteint le glomérule (Middendorf & Williams, 2000).

Outre la réponse du rein au niveau de l'organe, de nombreux produits toxiques affectent des régions spécifiques du néphron. Ils peuvent endommager le glomérule, le tubule proximal ou les éléments tubulaires ultérieurs comme l'anse, le tubule distal ou le canal collecteur. Le lieu de lésion le plus courant pour les substances toxiques est le tubule proximal (Middendorf & Williams, 2000).

1.7.2.2. Tests biochimiques pour évaluer le taux de filtration glomérulaire

Ces tests sont effectués par la mesure de la créatinine et de l'urée. La créatinine est le produit final de la dégradation circulante produite dans les cellules musculaires lors de la contraction musculaire. Elle subit ensuite une filtration glomérulaire et est complètement excrétée dans les urines (Terjung *et al.*, 2000).

L'urée est un marqueur important d'élimination de l'azote, synthétisé lors du catabolisme des protéines dans le foie. Ce composé a été l'un des premiers marqueurs utilisés pour mesurer le taux de filtration glomérulaire. Cette molécule est filtrée librement par le glomérule mais est réabsorbée dans les tubules proximaux et distaux. Des niveaux élevés indiquent des lésions glomérulaires, mais les concentrations peuvent également fluctuer en raison d'une mauvaise nutrition ou d'une hépatotoxicité, avec de nombreux toxiques (Frank, 1992).

1.7.3. Hématotoxicité

Le sang, constitue le principal moyen de transport dans l'organisme. C'est un tissu très important et sert à transporter de nombreux médicaments et xénobiotiques. Tous les composés étrangers sont distribués par la circulation sanguine. Les différents composants cellulaires et non cellulaires sont exposés initialement à des concentrations significatives de composés toxiques (Timbrell, 2009).

L'hématotoxicité est connue sous le nom de lésions toxiques des cellules sanguines et des tissus hématopoïétiques. Chez l'homme, la moelle osseuse est la partie essentielle de l'organisme. La moelle osseuse produit des cellules souches qui sont les précurseurs des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Les globules blancs jouent un rôle important dans les fonctions inflammatoires, de coagulation et immunitaires. Les globules rouges fournissent principalement de l'oxygène à toutes les cellules de l'organisme et éliminent le dioxyde de carbone de ces cellules (Baker, 2012 ; Deshpande, 2002).

La moelle osseuse est la cible majeure de nombreuses substances toxiques. En raison de l'échec de la génération de nouvelles cellules, il peut y avoir une défaillance du système des globules rouges (anémie) et du système des globules blancs, ce qui entraîne à la fois une infection massive due à l'absence de granulocytes et une défaillance du système immunitaire (Baker, 2012).

L'ingestion de certaines matières végétales à l'état brut ou sous forme d'extrait a été signalée comme provoquant une anémie qui peut entraîner une séquestration des globules rouges dans la rate, une altération de la production de globules rouges ou un

dysfonctionnement primaire de la moelle osseuse (Cheeke, 1998). Les dommages et la destruction des cellules sanguines entraînent diverses conséquences, telles qu'une baisse de la capacité de transport de l'oxygène dans le sang si les cellules affectées sont les globules rouges. L'évaluation du sang est importante pour déterminer les risques car le système hématologique a une valeur prédictive plus élevée pour la toxicité chez l'homme (Olson *et al.*, 2000).

L'hémogramme constitue le mode d'évaluation le plus répandu de l'hématotoxicité. C'est une étude cytologique quantitative et qualitative du sang circulant. C'est donc un diagramme sanguin qui analyse le nombre, la proportion, la morphologie et les variations des éléments figurés du sang (Wright *et al.*, 1983). Les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. Une variation des valeurs seuils de l'hémogramme traduit une anomalie de celle-ci (Tableau II).

Ainsi, une anémie traduit une baisse de la concentration en hémoglobine en-dessous de ces valeurs seuils. Les valeurs au-delà des valeurs seuils du nombre des globules blancs définissent une hyperleucocytose, et les valeurs en dessous une leucopénie. La thrombopénie désigne une diminution du nombre de plaquette et l'augmentation traduit une thrombocytose ou une hyperplaquettose (SFH, 2018).

Tableau II : Valeurs de référence de quelques paramètres hématologiques chez le rat (Andreu, 2005)

Paramètres	Valeurs Usuelles
Hématocrite %	39-55
Globules Rouges $10^6/\text{mm}^3$)	6-10
Globules Blancs ($10^3/\text{mm}^3$)	6-15
Neutrophiles %	13-26
Eosinophiles %	0-4
Lymphocytes %	65-85
Basophiles %	0-4
Monocytes %	0-4
Thrombocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	500-1300
Hémoglobine (g/dl)	11-20

La numération formule sanguine permet la détermination notamment du nombre de globules rouges, de globules blancs, de thrombocytes, du taux d'hémoglobine, d'hématocrite,

le Volume Globulaire Moyen (VGM), la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH), la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) et les réticulocytes. Elle permet d'explorer, de dépister et d'assurer le suivi de la plupart des anomalies de la lignée sanguine et a pour objectif d'apporter des informations quantitatives et qualitatives sur les cellules sanguines (Stephane, 2014).

1.7.4. Toxicité au niveau des marqueurs lipidique et glucidique

Le cholestérol est un élément fondamental dans divers processus biologiques. Il sert de précurseur pour la synthèse des acides biliaires, des hormones stéroïdes et de la vitamine D3. En tant que composant vital des membranes cellulaires, il influence considérablement leur fluidité, leur stabilité et leur perméabilité. Le dosage du cholestérol total permet d'évaluer le risque lipidique cardiovasculaire. Le cholestérol est un stéroïde indispensable pour le renouvellement et la synthèse des membranes de toutes les cellules de l'organisme. Il entre dans la synthèse de plusieurs hormones stéroïdes et vitamines (Kamoun *et al.*, 1993). Son dosage est plus souvent associé à ceux des Cholestérols HDL, LDL et des triglycérides. Les teneurs élevées de ces marqueurs lipidiques traduisent des troubles cardiovasculaires (Gbogbo, 2015 ; Michael & Pallavi, 2023)

Le glucose circule dans le sang et alimente toutes les cellules qui tirent leur énergie de son catabolisme. L'excès de glucose dans le sang peut être source de diabète et peut entraîner des maladies cardiovasculaires et développer certains cancers (Foster-Powell *et al.*, 2002). Il est catabolisé par différentes voies selon les circonstances métaboliques (glycolyse, cycle des pentoses). Dans les cellules hépatiques et musculaires, le glucose peut être stocké sous forme de glycogène. Il provient essentiellement de l'alimentation, mais il peut être produit à partir du glycogène ou des composés non glucidiques, tels que les acides aminés glucoformateurs, le lactate ou le glycérol. Les modifications de la glycémie peuvent induire des hypoglycémies ou des hyperglycémies (Gbogbo, 2015).

1.8. Caractérisation qualitative des métabolites secondaires

1.8.1. Définition

Les métabolites secondaires sont issus de la transformation d'un corps organique au sein d'une cellule, d'un tissu ou du milieu sanguin. Dans le métabolisme de la plante, on différencie les métabolites primaires et les métabolites secondaires.

Les métabolites primaires sont impliqués directement dans la croissance, l'assimilation des nutriments de la plante, la reproduction et le développement. En revanche, les métabolites

secondaires ont plusieurs fonctions telles que la protection des plantes ou l'attraction de certaines espèces pollinisatrices. Ils permettent également la communication de plantes à plantes (Kanyonga *et al.*, 2010). On distingue trois grandes catégories de métabolites secondaires chez les végétaux : les alcaloïdes, les composés phénoliques et les terpènes (Kanyonga *et al.*, 2010).

1.8.2. Principes et techniques de caractérisation

La caractérisation phytochimique consiste à mettre en évidence la présence des grands groupes chimiques dans une drogue donnée. Ces tests sont basés sur l'analyse qualitative en utilisant des réactions de précipitation ou des réactions de coloration (Hamid *et al.*, 2018). Elle peut être réalisée sur plusieurs extraits (hydro éthanolique, chloroformique, aqueux et autres) obtenus à partir d'espèces végétales (Rakotonirina, 2019).

1.8.2.1. Caractérisation par des tests de coloration et précipitation

Les alcaloïdes sont mis en évidence à travers des réactions de précipitation avec le réactif de Dragendorff et Valser-Mayer. L'apparition d'un précipité orange ou blanc laiteux révèle leurs présences. Les tannins et les polyphénols sont mis en évidence par ajout de 1 à 2 gouttes de solution de $FeCl_3$ diluée à 2% et l'apparition respectif d'une coloration vert foncé ou bleu verte et bleu noirâtre indique la présence de ceux-ci. L'apparition d'une mousse persistante d'une hauteur de 1 cm révèle la présence de saponosides. Quant aux flavonoïdes et aux quinones, leur identification est déterminée par des réactions à la Cyanidine et de Borntäger en présence d'alcool chloridrique plus copeaux de magnésium et de l'ammoniaque dilué à moitié. Ainsi, l'apparition de coloration rose-orangée ou violacée et rouge cerise met respectivement en évidence les flavonoïdes et les Quinones. Les Stérols et les Terpènes sont recherchés par la réaction de Lieberman-Buchard. La formation à l'interphase, d'un anneau pourpre ou violet, virant au bleu puis au vert confirme leur présence. Les glucosides cardiaques sont mis en évidence par apparition d'une coloration brun-rougeâtre après l'ajout du H_2SO_4 (Mouellet, 2004 ; Koffi *et al.*, 2009 ; Hamid, 2018)

1.8.2.2. Caractérisation par chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (classique et haute performance) est une méthode généralement appliquée dans l'analyse chimique quantitative et qualitative du matériel végétal biologiquement actif. Elle présente de nombreux avantages : instrumentation simple, rapide et facile à utiliser, temps d'expérience réduit, faible coût, ou encore possibilité d'analyser plusieurs échantillons simultanément. De plus, les extraits bruts peuvent également

être analysés par CCM, ce qui facilite l'étape de préparation des échantillons. La méthode est également très précise et exacte, ce qui rend possible l'analyse simultanée d'échantillons et d'étalons dans les mêmes conditions.

En fonction des adsorbants utilisés, la chromatographie planaire peut être divisée en deux catégories : la CCM classique et la chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC). Une technique de séparation classique (verticale ou horizontale) en chromatographie planaire est généralement appliquée à l'analyse des extraits de plantes. Étant donné que les extraits de plantes ont une composition chimique variée, leur séparation est considérée comme une tâche difficile. C'est pourquoi, outre les techniques classiques, des techniques spéciales de développement de chromatogrammes sont souvent appliquées (Poole, 2014).

La séparation unidimensionnelle peut être facilement réalisée dans des chambres conventionnelles ainsi que dans des chambres horizontales de tous types. La phase mobile dans les réservoirs entre en contact avec une couche d'adsorbant suivie par le mouvement du front de l'éluant. Le développement du chromatogramme est arrêté lorsque le front de la phase mobile atteint un niveau requis. Dans le mode isocratique utilisé pour la séparation des extraits de plantes, des plaques de différentes dimensions sont appliquées (généralement 5 × 5 cm, 10 × 10 cm et 10 × 20 cm, ce qui signifie que les distances de séparation sont respectivement de 4, 9 ou 18 cm). L'éluant peut-être fourni à une plaque chromatographique simultanément à partir de ses bords opposés (dans les chambres horizontales Camag ou DS Chromdes). Cela signifie que le nombre d'échantillons séparés peut être dupliqué, contrairement à la séparation dans une chambre verticale où un chromatogramme est développé à partir d'un seul bord de la plaque (Waksmundzka-Hajnos *et al.*, 2008).

1.9. Éléments traces métalliques

1.9.1. Définition

Les éléments traces métalliques (ETM) sont définis comme étant les éléments métalliques ayant une densité supérieure à 5 g/cm³. Ils sont le plus souvent présents dans l'environnement sous forme de traces et se retrouvent librement dans le sol et l'eau (Walid, 2011).

1.9.2. Signes d'intoxication aux éléments traces métalliques

Les éléments traces métallique sont absorbés par les plantes principalement par les racines à partir du sol. Ces derniers peuvent s'accumuler dans les racines, les tiges, les feuilles et les fruits des plantes. Ils peuvent être à forte concentration et constituer des risques pour la

santé humaine des consommateurs d'aliments contaminés (Fytianos *et al.*, 2001 ; Cherra & Djeddou, 2018).

La présence des métaux lourds tels que le mercure, l'arsenic, le plomb et le cadmium est un autre facteur de toxicité de certaines plantes (Dwivedi & Dey, 2002). Le plomb et le mercure peuvent provoquer de graves troubles neurologiques en cas de consommation d'un produit médicinal à base de plantes contaminées par ces métaux (Amster *et al.*, 2007). La plupart d'entre eux deviennent toxiques au-delà d'une certaine concentration. Certains ETM peuvent être cancérigènes (arsenic) et dégrader les systèmes immunitaires et reproductifs (mercure) (Benjamin & Tara, 2020). Les plus toxiques d'entre eux sont le cadmium, l'arsenic, le plomb et le mercure (Walid, 2011).

Le mercure est largement utilisé dans notre société moderne. C'est un métal liquide à température ambiante qui peut se concentrer facilement et s'accumuler dans les organismes vivants, notamment aquatiques. Il demeure environ 3 mois dans l'organisme avant d'être éliminé (Rimjhim *et al.*, 2013 ; Vincent *et al.*, 2010). La contamination aux mercures se fait par inhalation ou par l'alimentation. Les intoxications aiguës par le mercure se manifestent par des signes tels que : insensibilité des membres, de la bouche, crises convulsives, trouble de la vue et de la parole (Lombardi *et al.*, 2012 ; Alissa & Ferns, 2011).

Le cadmium, un élément peu commun, qui se trouve dans la croûte terrestre à des concentrations approximatives de 1 à 2 ppm. Il est généralement obtenu comme sous-produit lors du raffinage d'autres métaux traces tels que le plomb, le zinc et le cuivre (Bisson, 2014). Le cadmium a tendance à s'accumuler principalement dans les espèces végétales. Avec une demi-vie biologique de 10 à 30 ans dans le corps humain, la contamination chronique par le cadmium est particulièrement préoccupante en raison de sa longue période d'élimination (Bisson, 2014 ; Praveen *et al.*, 2012). Le cadmium peut se retrouver également dans les os, le pancréas, la thyroïde, les testicules et les glandes salivaires. Les symptômes d'une intoxication au cadmium comprennent une irritation pulmonaire sévère, accompagnée de dyspnée, de cyanose et de toux. L'ingestion de fortes doses peut entraîner des symptômes tels qu'une gastroentérite avec des crampes épigastriques, des vomissements, des diarrhées et des myalgies (Bisson, 2014 ; Nazima *et al.*, 2014).

Le plomb, quant à lui, est relativement abondant dans la croûte terrestre (Mohod & Dhote, 2013). Il s'accumule dans la chaîne alimentaire et finit par contaminer l'homme sans jamais être éliminé. Du point de vue toxicologique, le plomb peut être inhalé ou ingéré. L'intoxication par le plomb se produit par la consommation d'aliments ou eau contaminés.

Les signes associés à cette intoxication sont : la perturbation du développement cérébral du fœtus, des troubles neurologiques et un dysfonctionnement rénal (Inserm, 1999).

L'arsenic est généralement dispersé et se trouve en petites quantités dans l'environnement (Mandal & Suzuki, 2002). En cas d'intoxication aiguë à l'arsenic, les symptômes apparaissent immédiatement, notamment les vomissements, les douleurs œsophagiennes et abdominales, et les diarrhées sanguinolentes (Haque *et al.*, 2003). Une exposition chronique à l'arsenic est un facteur de risque pour le cancer du poumon et est donc reconnue comme une maladie professionnelle (Guha-Mazumder *et al.*, 2000 ; Smith & Smith, 2004).

1.9.3. Dosage des éléments traces métalliques

Les principales méthodes utilisées sont les méthodes spectroscopiques, notamment la spectrométrie d'absorption atomique (AAS) avec plasma induit par haute fréquence (ICP-AAS), la spectrométrie d'émission optique par ionisation de flamme (F-OES), la spectrométrie d'émission optique avec plasma induit par haute fréquence (ICP-OES), et la spectrométrie de masse avec plasma induit par haute fréquence (ICP-MS). D'autres méthodes telles que la fluorescence à rayons X (XRF) et l'analyse par activation neutronique instrumentale (INAA) peuvent également être utilisées (Lepri *et al.*, 2011 ; Djingova & Kuleff, 2000).

Les techniques de spectrométrie atomique optique reposent sur l'étude de l'absorption et de l'émission de photons lors de la restructuration atomique des analytes à doser, qui sont préalablement convertis en atomes libres. Parmi ces techniques, on trouve les techniques d'absorption atomique (AAS), qui utilisent une flamme ou un four (GF-AAS), et les techniques d'émission atomique comme l'ICP/OES ou la LIBS (Spectroscopie par claquage laser) pour les solides (Djingova & Kuleff, 2000). Les spectrométries de masse, quant à elles, reposent sur le principe d'ionisation des composés à doser, suivie de leur séparation en phase gazeuse en fonction de leur rapport masse/charge (Lepri *et al.*, 2011).

1.10. Résidus de pesticides

1.10.1. Définition

Les pesticides ou produits phytosanitaires se définissent comme l'ensemble des substances utilisées dans le but de protéger les cultures et les animaux domestiques contre les prédateurs et certaines maladies parasitaires (Druart, 2011). Ceux-ci sont classés soit en fonction de la nature de l'espèce à combattre (les herbicides, les insecticides, les fongicides)

ou soit en fonction de la nature chimique (les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthrénoïdes, les triazines, et les Urées substituées) (Kouzayha, 2011).

1.10.2. Recherche des résidus de pesticides

Les pesticides sont beaucoup utilisés en agriculture pour améliorer la qualité des produits et augmenter le rendement des cultures. Toutefois, des effets indésirables se cachent derrière ces bienfaits, qui ont un risque éventuel sur l'environnement, la qualité des produits agricoles, et la santé humaine (Hachoumi, 2013). En effet, après l'application d'un pesticide sur une plante, il peut rester longtemps des traces de celui-ci dans l'environnement (CEE, 1991).

Nous sommes régulièrement exposés aux pesticides par le biais de notre alimentation. Par conséquent il est donc important de vérifier les teneurs en résidus de pesticides des produits afin de s'assurer que les traitements phytosanitaires ont été faites de manière correcte et que les résidus sont en concentration la plus faible possible afin qu'il n'y ait aucun risque pour la santé du consommateur (Hachoumi, 2013). La problématique toxicologique humaine liée aux pesticides concerne à la fois les manipulateurs et les consommateurs. Selon la directive 9/414/CEE, un produit phytosanitaire ne doit pas provoquer d'effets nocifs s'il est utilisé selon les bonnes pratiques (Yoann, 2011). Des valeurs limites de tolérance de certains pesticides (en mg/kg) sont données par la pharmacopée européenne (Tableau III) (Sofowora, 2010).

Tableau III : Valeurs limites de pesticides données par la pharmacopée européenne)
(Sofowora, 2010).

Substances	Tolérance (mg/kg)
Alachlor	0,02
Aldrine et Dieldrine	0,05
Azinfos-méthyl	1,0
Bromopropylate	3,0
Chlordane (somme des isomères cis-, trans-et oxychlordane)	0,05
Chlorfenvinphos	0,5
Chlorpyrifos	0,2
Chlorpyrifos-méthyle	0,1
Cyperméthrine (et isomères)	1,0
DDT (somme de p,p'-DDT, o, p'-DDT, p,p'-DDE et p,p'-TDE)	1,0
Deltaméthrine	0,5
Diazinon	0,5
Dichlorvos	1,0
Dithiocarbamates (enCS ₂)	2,0
Endosulfan (somme des isomères et du sulfate d'endosulfan)	3,0
Endrine	0,05
Ethion	2,0
Fenitrothion	0,5
Fenvalerate	1,5
Fonofos	0,05
Heptachlor (somme d'heptachlor et d'heptachlorépoxyde)	0,05
Hexachlorobenzène	0,1
Hexachlorocyclohexane-Isomères (autres que γ)	0,3
Lindane (γ -Hexachlorocyclohexane)	0,6
Malathion	1,0
Méthidathion	0,2
Parathion	0,5
Parathion-méthyle	0,2
Perméthrine	1,0
Phosalone	0,1
Pipéronylbutoxyde	3,0
Pirimiphos-méthyle	4,0
Pyréthrines (somme des)	3,0
Quintozène (somme de quintozène, pentachloroaniline et pentachlorophénylsulfure de méthyle)	1,0

PARTIE II : MATERIEL ET METHODES

2.1. Description du site d'étude

L'enquête s'est déroulée du 15 janvier au 30 mars 2021 dans le district d'Abidjan, précisément dans les communes d'Abobo et de Yopougon.

La commune d'Abobo est située dans la périphérie Nord d'Abidjan. Dans cette commune, quatre (4) Bistrotts ont été enquêtés dans les quartiers Belleville (Bistrot 1A : $5^{\circ}25'49.04436''N$; $3^{\circ}59'23.16624''W$), de Aboboté (Bistrot 2A : $5^{\circ}24'35.64''N$; $3^{\circ}59'50.388''W$), de N'dotré (Bistrot 3A : $5^{\circ}26'41.3394''N$; $4^{\circ}4'14.04444''W$) et de Marché de nuit (Bistrot 4A : $5^{\circ}26'15.64116''N$; $4^{\circ}1'42.03084''W$).

La commune de Yopougon est située à l'ouest d'Abidjan. Dans cette commune, 4 Bistrotts ont été enquêtés dans les quartiers de Sogefia Magasin (Bistrot 1Y : $5^{\circ}20'11.15016''N$; $4^{\circ}5'19.85244''W$), de Petit toit rouge (Bistrot 2Y : $5^{\circ}19'11.40024''N$; $4^{\circ}3'58.05432''W$), de Sicogi (Bistrot 3Y : $5^{\circ}20'25.96776''N$; $4^{\circ}4'29.163''W$) et de Niangon Sud (Bistrot 4Y : $5^{\circ}18'58.77612''N$; $4^{\circ}5'20.72328''W$). Les sites d'étude de l'enquête sont présentés par la figure 12.

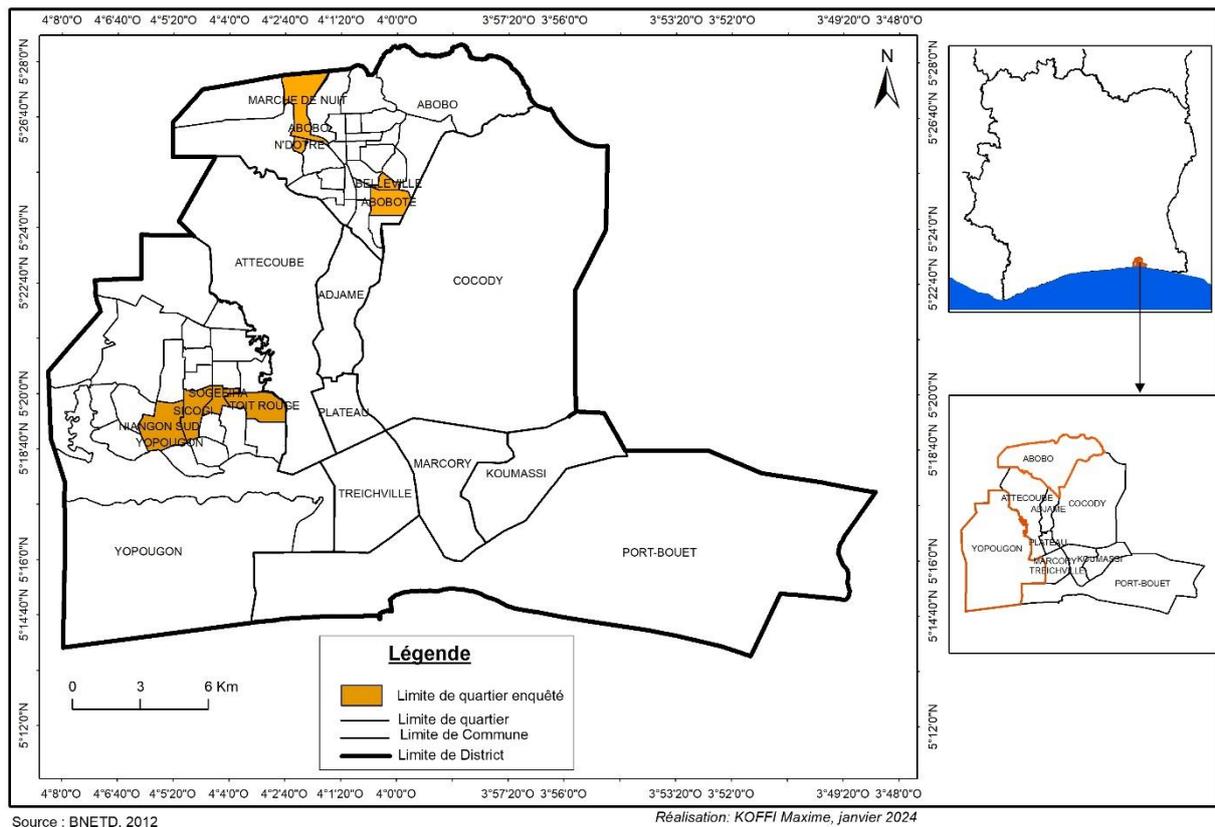


Figure 12 : Carte de la localisation des sites étudiés dans le district d'Abidjan.
(Carte établie par Dr Assi Kopeh, Géographe-Cartographe, Université Jean Lorougnon Guédé en 2023)

La phase expérimentale de cette étude s'est déroulée d'avril 2020 à janvier 2023 sur différents sites :

Les études toxicologiques, la recherche d'éléments traces métalliques et de résidus de pesticides ont été réalisées dans le Laboratoire Interdépartemental d'analyse et de recherche Côte d'Ivoire (Lidal CI), le Laboratoire National d'Appui au Développement Agricole (LANADA), le Laboratoire des Procédés Industriels de Synthèse de l'Environnement et des Energies Nouvelles (LAPISEN). Les tests phytochimiques et les différentes extractions ont été faites respectivement au sein du Groupe d'excellence de Recherche sur les Produits de la Pharmacopée Traditionnelle (GeRProPhaT) et du Laboratoire de pharmacologie et de Pharmacie clinique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY d'Abidjan.

2.2. Matériel

2.2.1. Matériel végétal

Les échantillons des plantes entrant dans la composition des breuvages vendus dans les bistrotts ont été collectés avec l'aide des tenanciers en y associant leurs noms vernaculaires. Par la suite, des herbiers de ces plantes ont été confectionnés en vue de leur identification par le Centre National Floristique (CNF) de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY (Abidjan) et par le Département de Biologie Physiologie Végétale et génétique de l'Université Jean Lorougnon Guédé (Daloa). Cette identification a permis de confirmer les noms scientifiques des échantillons collectés. Il s'agit de 9 espèces végétales suivantes : *Aframomum melegueta* K. Schum, *Alchornea chordifolia* (Schum. & Thonn.), *Kaya senegalensis* Desv. A.Juss, *Monodora myristica* Gaertn. Dunal, *Piper guineense* Schumacher & Thonn, *Xylopiya aethiopica* Dunal A. Rich, *Picralima nitida* Stapf, *Uvaria afzelii* G. Elliot et *Ficus ovata* Vahl. Les numéros d'herbiers sont consignés dans l'attestation d'identification (Annexes 3).

2.2.2. Matériel animal

Des rats de la souche Wistar, appartenant à l'espèce *Rattus norvegicus* et âgés de 8 à 10 semaines, avec un poids moyen de 120 g, ont été fournis par l'animalerie du Laboratoire de pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny (Côte d'Ivoire). Les animaux ont été logés dans des cages et acclimatés dans les bâtiments du Laboratoire Interdépartemental d'Analyse et de recherche de Côte d'Ivoire pendant une semaine dans des conditions de température standard ($25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$),

d'humidité relative ($70 \% \pm 5 \%$) avec une alternance de 12 h de lumière, 12 h d'obscurité et alimentés avec des granulés provenant d'IVOGRAIN.

2.2.3. Matériel chimique

Pour la conduite des expériences, différents produits chimiques et réactifs ont été employés. Ce sont :

- des réactifs de dosage des paramètres biochimiques et hématologiques, du formol à 10 % et une solution d'hématoxyline-éosine ont été nécessaires pour l'étude de la toxicité et la réalisation des coupes histologiques ;
- des Réactifs de caractérisation qualitative des métabolites secondaires fournis par Sigma Aldrich (Allemagne) ;
- l'eau distillée fournie par le Laboratoire des urgences du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody pour dissoudre les extraits ;
- de l'acétonitrile (solvant organique) pour l'extraction des pesticides ;
- de l'acide acétique pour un ajustement du pH du solvant organique afin d'améliorer la solubilité des pesticides dans celui-ci ;
- le sulfate de magnésium et le chlorure de sodium pour la concentration des pesticides dans le solvant organique et la séparation des phases organiques et aqueuses ;
- le tampon formiate pour permettre une extraction et une purification optimale des pesticides tout en minimisant les pertes et les dégradations chimiques ;
- l'acide nitrique et l'eau oxygénée ont été utilisés pour renforcer l'oxydation et permettre la décomposition des matières organiques pour une libération efficace des éléments traces métalliques ;
- et du "Koutoukou" fait à partir de vin de palme titré à 45° (degré d'éthanol) pour la préparation des breuvages alcoolisés.

2.2.4. Matériel technique

Pour mener à bien cette étude, les équipements, ci-après, ont été utilisés.

- une étuve (MEMMERT™, Allemagne) et une balance de précision électrique de marque Ohaus™ dans le cadre de la préparation des extraits secs des breuvages ;
- une centrifugeuse Model : LC-04B plus et deux automates (Rayto RT-9200, URIT-3000 Plus) ont servi aux dosages des paramètres biochimiques et hématologiques au cours de l'étude de la toxicité ;
- un évaporateur rotatif de marque Heidolph a servi à évaporer l'alcool ;
- des sondes à gavage ont été employées pour administrer les différents extraits aux rats ;

- des lames de bistouri, des écarteurs, des pinces, une manche, une paire de ciseaux et une plaque de contention ont été utilisés pour le prélèvement du sang et des organes chez les rats ;
- un spectrophotomètre d'adsorption atomique (Varian Techtron, Springvale, Australie), un spectrophotomètre UV visible (JENWAY 7315, Royaume-Uni), une chaîne HPLC (Shimadzu, Japon) et un four à micro-onde ont servi aux contrôles qualités chimiques ;
- Un microscope optique binoculaire muni de caméra de marque LEICA DM500 pour l'observation des coupes histologiques ;
- et enfin, de petit matériel ainsi que la verrerie couramment utilisée au laboratoire ont été employés dans les différentes manipulations.
- Fiche d'enquête, GPS

2.3. Méthodes

2.3.1. Déroulement de l'enquête

Les enquêtes ont été effectuées sur le modèle d'entretiens semi-structurés à l'aide de deux fiches questionnaires (Annexes 1 et 2) dont l'une est adressée aux consommateurs et l'autre aux tenanciers.

Sur la fiche des tenanciers, les informations portaient sur les noms commerciaux des breuvages, sur les noms vernaculaires des plantes entrant dans la composition des breuvages vendus, la source d'approvisionnement en plantes et en alcool, et le mode de préparation.

Le questionnaire pour les consommateurs comprenait les données sur les profils socio-démographiques (sexe, âge, situation matrimoniale, profession), sur le nombre de verres moyens consommés par jour, la fréquence de consommation, sur la préférence et les motifs de consommation.

Préalablement, une phase de prospection a permis de sélectionner les bistrotts enquêtés sur la base des fréquentations des consommateurs et des ventes journalières du tenancier. Les entretiens sous forme de questions ouvertes avec une approche de flexibilité au cours d'une conversation simple ont été utilisés avec les tenanciers des bistrotts et les consommateurs pour mieux faciliter les échanges et renseigner les fiches d'enquêtes.

2.3.2. Traitement des données

Les données collectées à l'issue des enquêtes ont été renseignées dans un tableau Excel puis traitées dans le but de calculer les effectifs, les différents pourcentages de consommation

et de réaliser la construction des diagrammes. Les pourcentages de préférence pour chacun des breuvages ont été calculés selon la formule :

$$\text{Pourcentage de préférence} = \left(\frac{\text{Effectif de la préférence}}{\text{Individus total enquêtés}} \right) \times 100$$

2.3.3. Préparation des mixtures alcoolisées et des résidus secs

Sous les consignes des tenanciers des bistrots sélectionnés, les organes végétaux entrant dans la composition des breuvages alcoolisés ont été récoltés, lavés puis séchés à l'abri du soleil pendant une semaine. A l'issue du séchage, les organes utilisés ont été mélangés, broyés puis tamisés afin d'obtenir une poudre pour les breuvages nommés « Plaie de ventre » (PLV). Ensuite les différents breuvages alcoolisés PLV Yopougon, PLV Abobo ont été obtenus en macérant respectivement 8,44 g et 73,53 g de poudre végétale dans 1 litre de "Koutoukou" pendant une semaine dans des ballons à fond plat.

En ce qui concerne les breuvages 4 heures (4h), ce sont les organes entiers sans broyage qui ont été macéré dans 1 litre de « Koutoukou » après séchage dans des ballons à fond plat pendant une semaine. Ainsi 31,2 g de tige pour le breuvage 4 heures Abobo et 36,55 g de mélange de tige et de racine pour 4 heures Yopougon.

2.3.3.1. Obtention des extractibles secs des mixtures alcoolisées

Les breuvages obtenus ont été filtrés sur un carré de tissu puis concentrés sous pression réduite à 40 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif de type G3 Heidolph. Par la suite, les solutions concentrées ont été réparties dans des assiettes en porcelaine stérilisées puis séchées à l'étuve de type Memmert pendant 72 heures à 50° C. Les extraits secs obtenus ont été récupérés dans des flacons puis stockés et conservés au réfrigérateur pour des utilisations ultérieures. Les différents rendements (R) des mixtures alcoolisées ont été calculés selon la formule suivante ci-dessous :

$$R (\%) = \left(\frac{\text{Masse Finale}}{\text{Masse initiale}} \right) \times 100$$

2.3.3.2. Détermination de la concentration en matière sèche des mixtures alcoolisées

Les concentrations en matière sèche et la masse des résidus secs issus de chaque mixture alcoolisée permettront de déterminer les différentes doses à administrer en expérimentation animale.

Sur la base de la consommation régulière moyenne par jour, deux verres de thé de chaque breuvage correspondant à 125 mL ont été introduits dans un bocal préalablement pesé puis séché à sec à l'étuve. Après séchage, le bécher contenant l'extrait sec est pesé et la masse du résidu sec est calculée en faisant la différence entre les masses du bécher contenant l'extrait sec et le bécher à vide. La concentration (c) est déterminée selon la formule ci-dessous décrite par Fatto (2017) :

$$C = \frac{\text{Masse du résidu sec}(g)}{\text{Volume séché}(mL)}$$

Avec

C = Concentration en matière sèche des breuvages alcoolisés

2.3.3.3. Détermination de la dose journalière maximale (DJM) des breuvages alcoolisés obtenues après l'enquête de consommation

La détermination de la dose journalière admissible permettra de déterminer la concentration maximale permise dans l'évaluation du niveau de risque de contamination des éléments traces métallique.

La consommation régulière maximale obtenue auprès des consommateurs de breuvages alcoolisés est de six (6) Verres à thé par jour. Cette quantité correspond ainsi à une dose maximale de 6 verres à thé, soit 375 mL par jour pour un adulte de 70 kg.

✓ Calcul de la quantité de matière consommée par un individu pour chaque breuvage Sachant que les breuvages alcoolisés ont une concentration C, la quantité de matière ingérée par un adulte est déterminée par la formule :

$$P = 375 \times C$$

P : quantité de matière consommée par un individu pour chaque beuvage.

2.3.4. Caractérisation phytochimique

2.3.4.1. Etude qualitative des métabolites secondaires

Cette étude qualitative s'est effectuée à partir des méthodes couramment utilisées en chimie des substances naturelles, à travers des tests de précipitation et de coloration utilisant des réactifs particuliers pour la mise en évidence des flavonoïdes, des tanins, des saponosides,

des quinones, des alcaloïdes, des polyphénols totaux, des stérols et des polyterpènes tels que décrits dans le tableau IV. Ces méthodes ont été rapportés par Mouellet (2004) et par Koffi *et al.* (2009).

Tableau IV : Tests de caractérisation phytochimique

Familles chimiques recherchées	Réactifs	Réactions caractéristiques
Alcaloïdes	Dragendorff	Précipité rouge -orangé
	Valsler-Mayer	Blanc-laiteux
Polyphénols totaux	Solution alcoolique FeCl ₃ à 2 %.	Coloration bleu-noirâtre
Flavonoïdes	Réaction à la cyanidine	Coloration rose-orangée ou violacée
Quinones	Réaction de Bornsträgen	Coloration rouge cerise
Tanins cathéchiques	STIASNY	Précipitation en gros flocons blancs
Tanins galliques	FeCl ₃ à 2 %	Coloration bleu-noirâtre
Saponosides	Indice de mousse	Mousse persistante d'une hauteur 1 cm
Stérols/polyterpènes	Réaction de LIEBERMAN- BUCHARD	Anneau pourpre ou violet virant au bleu puis au vert

2.3.4.2. Chromatographie sur couche mince

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

2.3.4.2.1. Principe

La chromatographie est une méthode d'analyse permettant la séparation de deux ou plusieurs composés contenus dans un même mélange. Elle repose sur la différence de polarité et de solubilité entre les substances à séparer 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.

2.3.4.2.2. Mode opératoire

A l'aide d'une micropipette, des dépôts consécutifs de 20 µL des breuvages séparés de 2 cm ont été effectués sur une ligne horizontale située à 2 cm de la base de la plaque de silice. Après séchage, cette plaque a été introduite dans la cuve chromatographique contenant 10 mL de la phase mobile Dichlorométhane-Acétate d'Ethyle-Ethanol/6-3-1 à saturation. La plaque a été retirée de la cuve lorsque la phase mobile a atteint la ligne de front puis elle a été séchée avant d'être révélée par un détecteur UV ou par des réactifs spécifiques tels que mentionnés dans le tableau V. Les différents rapports frontaux ont été calculés selon la formule suivante :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par la substance}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant}}$$

Tableau V: Tableau récapitulatif de l'identification des métabolites secondaires

Composés recherches	Réactif des révélations	Réactions caractéristiques
Flavonoïdes et polyphénols	Acide chloridrique	Tâches de coloration jaunâtre
Tanins	Chlorure ferrique 3 %	Tâches de coloration bleu-noirâtre
Quinones	Potasse alcoolique 5 %	Tâches maronnes
Stérols et polyterpènes	Alcool sulfurique 50 %	Tâches maronnes
Alcaloïdes	Dragendorff	Tâches orangée

2.3.5. Dosage d'éléments traces métalliques (ETM)

2.3.5.1. Minéralisation et dosage des éléments traces métalliques

La méthode de l'AOAC 999.10 a été utilisée pour détecter et quantifier les ETM dans les différents breuvages alcoolisés sélectionnés (AOAC, 2003).

Le processus de minéralisation a débuté avec 0,5 g de résidu sec de chaque boisson, auquel on a ajouté 5 mL d'acide nitrique (65 % w/w) et 2 mL d'eau oxygénée à 30 %. Ce mélange a été chauffé dans un four à micro-ondes à 200 °C pendant 45 minutes. Le produit minéralisé a ensuite été rincé avec 10 mL d'eau distillée et filtré pour éliminer les fragments de matière en suspension. Le rinçage a continué avec de l'eau distillée, qui a été recueillie à chaque fois jusqu'à atteindre 25 mL (Mathias *et al.*, 2014).

La quantification des ETM a été effectuée en utilisant la technique de Spectrométrie d'Absorption Atomique (S.A.A). Cela a impliqué le réglage préliminaire de l'appareil selon la longueur d'onde qui correspond à l'absorption maximale de chaque composant à analyser.

Ensuite, 10 mL du filtrat ont été vaporisés dans l'appareil en utilisant une flamme générée par un mélange gazeux, et les concentrations ont été visualisées sur le moniteur de l'appareil (AOAC, 2003 ; Mathias *et al.*, 2014)

2.3.5.2. Calcul de la concentration maximale permise (cmp)

L'Exposition Journalière Admissible (EJA), exprimée en $\mu\text{g}/\text{jour}$, représente la quantité maximale d'un élément trace métallique (ETM) qu'une personne de 50 kg peut absorber sans risque d'effets indésirables ou toxiques. Sur la base de cette EJA, des spécifications seuils sont fixée pour évaluer si une concentration en ETM donné dans un produit à analyser répond aux exigences ou non.

Ainsi, la Concentration Maximale Permise (CMP) d'un ETM, exprimée en microgramme par gramme ($\mu\text{g}/\text{g}$), représente la quantité maximale de cet élément pouvant être présente dans le produit fini sans risque sanitaire pour le consommateur (ICH, 2014 ; Ait-Mansour, 2020).

$$\text{CMP } (\mu\text{g}/\text{g}) = \frac{\text{EJA}}{\text{DJM de la mixture alcoolisée}}$$

CMP : Concentration Maximale Permise ($\mu\text{g}/\text{g}$)

EJA : Exposition Journalière Admissible ($\mu\text{g}/\text{j}$)

DJM : Dose Journalière Maximale de la mixture alcoolisée (g/jour)

2.3.5.3. Evaluation du niveau de risque

L'évaluation du niveau de risque a consisté à confronter les données analytiques issues de l'étape précédente (concentrations déterminées au HPLC) avec les CMP calculées.

Conformément à la ligne directive ICHQ3D, cette comparaison a été effectuée en tenant compte de deux spécifications seuils dont l'une est à 30 % et l'autre à 100 % de la CMP. Ainsi, le seuil à 30 % qui est le seuil de contrôle et le seuil à 100 % correspondent respectivement à :

$$\text{Seuil à 30 \%} = 0,3 \times \text{CMP}$$

$$\text{seuil à 100 \%} = 1 \times \text{CMP.}$$

Le breuvage est jugé conforme selon la directive ICHQ3D si sa concentration en chacun des éléments traces métalliques recherchés est inférieure au seuil à 30 % (ICH, 2014).

2.3.6. Recherche de résidus de pesticides

2.3.6.1. Extraction et purification des résidus de pesticides

L'extraction des résidus de pesticides dans les extraits secs des breuvages alcoolisés a été réalisée par la méthode d'extraction Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged & Safe (QuEChERS)

Un échantillon de 25 g d'extrait de chaque breuvage a été ajoutée à un tube à centrifuger de 50 mL auquel 12 mL d'acétonitrile contenant 1 % d'acide acétique ont été incorporés. Le tube a été agité à 3500 tr/min au vortex pendant une minute. Par la suite, un mélange de sulfate de magnésium (MgSO₄) et de chlorure de sodium (NaCl) a été ajouté pour faciliter la séparation des phases organiques et aqueuses. Le tube a été de nouveau agité durant une minute au vortex. Enfin, 600 µL de la phase supérieure (surnageant) ont été versés dans un bocal de 2 mL. Ce volume a été complétés avec 600 µL de tampon formiate, et le mélange a été homogénéisé au vortex (Anastassiades *et al.*, 2003 ; Wilkowska & Biziuk, 2011; Wiest *et al.*, 2011).

2.3.6.2. Séparation et dosage

Pour la séparation et le dosage des différents composés, 2 µL d'échantillons ont été injectés dans le système chromatographique en phase liquide de haute performance (HPLC). Ce système a été configuré avec une colonne apolaire de type Ultra Aqueous C18 (RESTEK®). Les paramètres du HPLC ont été ajustés comme suit : un volume d'injection de 10 µL, un débit de gaz vecteur (Dihydrogène) de 1 mL/min, une température d'injecteur de 220 °C, une température de four isotherme à 100 °C, une longueur d'onde de 205 nm, et un temps d'analyse final de 89 minutes (Yiwei *et al.*, 2013).

2.3.7. Tests d'évaluation de l'innocuité

2.3.7.1. Test de toxicité aigüe

2.3.7.1.1. Conditionnement des animaux

L'expérimentation a été réalisée en conformité avec la ligne directrice de l'OCDE 423. Des rates Wistar, âgés de deux à deux mois et demie ayant un poids moyen de 115 g ont été utilisés. Ces animaux ont été répartis en quatre lots de trois rats par cage, et ont été acclimatés dans les bâtiments de Lidal CI (Laboratoire inderdepartemental de Côte d'Ivoire) durant une semaine dans des conditions standards d'expérimentation animale (OECD, 2001).

2.3.7.1.2. Préparation et administration des doses aux animaux

Douze rats femelles non gravides et nullipares ont été subdivisés en 4 groupes homogènes en poids moyen (n = 3 rates) pour chaque breuvage. Chaque groupe a reçu un

traitement spécifique d'extrait sec de breuvage sous la forme d'une dose orale unique de 500 mg/kg (pc) (groupe A), 2500 mg/kg (pc) (groupe B) et 5000 mg/kg (pc) (groupe C) à raison de 1 mL/100 g pc et le dernier groupe (groupe D) utilisé comme contrôle a reçu de l'eau distillée.

Les animaux ont été pesés avant l'expérimentation. Par la suite, les rats ayant reçu les extraits secs des différents breuvages alcoolisés ont été observés à plusieurs intervalles de temps (10 min, 30 min, 60 min et 120 min) puis à 4 heures et 6 heures, au cours de la première journée. Cette surveillance a été maintenue quotidiennement jusqu'à la fin de l'expérience (jours 14) tout en veillant à l'hydratation et à l'alimentation des animaux.

Pendant toute la durée de l'expérimentation, des signes cliniques d'intoxication comprenant les effets sur la locomotion (diminution de l'activité, agitation et somnolence), le refus de s'alimenter, le larmolement, la diarrhée, la salivation, la respiration, la cyanose, le coma et le décès ont été recherchés. Le poids des rats a été enregistré au 1^{er} jour (j₀) et au quatorzième jour (j₁₄).

2.3.7.2. Test de toxicité subaiguë

2.3.7.2.1. Préparation et administration des doses aux animaux

✓ Doses à administrer

L'expérimentation a été menée suivant la ligne directrice de l'OCDE 407 (OCDE, 2008).

Les différentes doses utilisées ont été préparées en fonction de la dose d'extractibles présents dans deux verres à thé du breuvage (verre utilisé pour la consommation des mixtures alcoolisées) et administrées en fonction du poids corporel des animaux. Les doses décroissantes ont été ensuite choisies, dans le but de mettre en évidence une relation entre la réaction et la dose administrée suivant une suite géométrique de raison 2.

✓ Détermination des doses journalières minimales des breuvages alcoolisés obtenus auprès des consommateurs après l'enquête de consommation

Sachant que la consommation régulière minimale obtenue auprès des consommateurs de breuvages alcoolisés est de deux verres à thé par jour. Cette quantité correspond ainsi pour un adulte de 70 kg à une dose de :

PLV Yopougon :

Dose= 139 mg/70 kg

Dose = 1,99 mg/kg soit 2 mg/kg

Dose faible : 1 mg/kg ; Dose intermédiaire : 2 mg/kg ; Dose forte : 4 mg/kg

PLV Abobo

Dose = 1575 mg/70 kg

Dose = 22,5 mg/kg soit 23 mg/kg

Dose faible : 11,5 mg/kg ; Dose intermédiaire : 23 mg/kg ; Dose forte : 46 mg/kg

4 heures Yopougon

Dose = 387,125 mg/70 kg

Dose = 5,53 mg/kg soit 6 mg/kg

Dose faible : 3 mg/kg ; Dose intermédiaire : 6 mg/kg ; Dose forte : 12 mg/kg

4 heures Abobo

Dose = 171,25 mg/70 kg

Dose = 2,45 mg/kg soit 3 mg/kg

Dose faible : 1,5 mg/kg ; Dose intermédiaire : 3 mg/kg ; Dose forte : 6 mg/kg

Un total de 24 rats de souche Wistar a été subdivisé en 4 lots homogènes de 3 mâles et 3 femelles pour chaque breuvage sélectionné. Les lots expérimentaux 1, 2 et 3 ont reçu par gavage une dose quotidienne de trois doses différentes respectivement, tandis que le témoin (lot 4) a reçu quotidiennement 1 mL/100 g p.c. d'eau distillée durant les 28 jours d'expérimentation. Tout au long de l'expérience, les animaux ont eu un accès libre à l'eau distillée et à la nourriture. Ils ont été surveillés tous les jours et leur poids corporel a été noté avant l'expérimentation et ensuite tous les 7 jours pendant une durée de 28 jours.

2.3.7.2.2. Prélèvement du sang et des organes chez les animaux

L'anesthésie des rats a été réalisée par inhalation d'éther Cooper à la fin du traitement, en vue de prélever des échantillons de sang et d'organes. Le sang a été collecté, après euthanasie des rats dans des tubes rouge sans pro-coagulant (aidant la formation du sérum) et avec pro-coagulant (tubes gris et violet) pour les analyses hématologiques et biochimiques. Ceux contenant le pro-coagulant ont été soumis à une centrifugation à 4000 tours par minute pendant 5 min et le sérum ainsi obtenu a été conservé à une température de 20 °C pour des analyses biochimiques (Manda *et al.*, 2017). Les paramètres ont été mesurés à l'aide de systèmes automatisés d'analyse biochimique et hématologique.

En outre, une dissection a été réalisée sur tous les animaux, au cours de laquelle les reins et les foies ont été isolés. Ces organes ont été pesés, rincés avec du NaCl à 0,9 % puis

conservés dans du formol à 10 % pour une analyse histologique ultérieure. Le poids relatif des reins et du foie a été déterminé en utilisant la formule ci dessous (Etame *et al.*, 2017) :

$$P_r = \frac{P_o}{P_a} \times 100$$

Pr : Poids relatif de l'organe (g/100 g)

Po : Poids de l'organe (g)

Pa : Poids corporel du rat (g)

2.3.7.2.3. Détermination des paramètres biochimiques et hématologiques

Les concentrations d'urée, de la créatinine, de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT), de la phosphatase alcaline (PAL) et des paramètres lipidiques ont été déterminées à l'aide d'un automate de biochimie. Les différents paramètres hématologiques tels que les globules rouges (GR), les globules blancs (GB), l'hémoglobine (HGB) et les plaquettes sanguines (PLT), ont été déterminés à l'aide d'un automate hématologique.

2.3.7.2.3.1. Numération formule sanguine (NFS)

Avant la réalisation de la numération, les échantillons de sang sont bien homogénéisés par retournement successif et délicat afin d'éviter la formation de micro caillots. Manuellement, les tubes d'échantillon sont présentés verticalement à l'aiguille de l'automate et l'on 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 de 1min 35s. L'appareil URIT-300 Plus est connecté à une imprimante graphique qui transcrit les résultats sur papier. A l'issue du processus, les paramètres suivants sont déterminés :

2.3.7.2.3.2. Détermination des paramètres biochimiques

L'activité enzymatique des ALAT et ASAT dans les échantillons a été mesurée à 340 nm. La réaction est suivie en mesurant, la diminution de l'absorbance due à l'oxydation du NADH en NAD⁺ à partir de l'Alanine ou de l'Aspartate. Cette diminution est proportionnelle à l'activité de ALAT et ASAT présents dans le sérum par la méthode cinétique (Gella *et al.*, 1985). Le protocole expérimental a consisté à introduit dans deux tubes à hémolyse 1000 µL du réactif issu du laboratoire Cromatest Linéar (ASAT ou ALAT) et 100 µL du serum à tester

dans un des tubes. Après homogénéisation du tube contenant le serum, celui-ci a été incubé à 37 °C pendant 1 min puis la concentration a été mesurée au spectrophotomètre à 340 nm.

Quant à l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline, elle a été mesurée à une longueur d'onde de 405 nm. Elle permet la catalyse de l'hydrolyse du p-nitrophénol et du phosphate à un pH de 10,4 libérant ainsi du p-nitrophénol et du phosphate. Selon la réaction suivante :



L'activité de la PAL est mesurée en fonction de la quantité de p-nitrophénol produit, qui est proportionnelle à cette activité (Tietz *et al.*, 1983). La mesure de cette activité a été réalisée par spectrophotométrie. 800 µL du réactif A et 20 µL de l'échantillon (sérum), ont été homogénéisés ensuite, 200 µL du réactif B a été ajouté après 1 mn. La lecture de la concentration de la substance a été faite après 1 min d'incubation à 37 °C au spectrophotomètre. Les réactifs A et B étaient issus du laboratoire BIOLABO SAS.

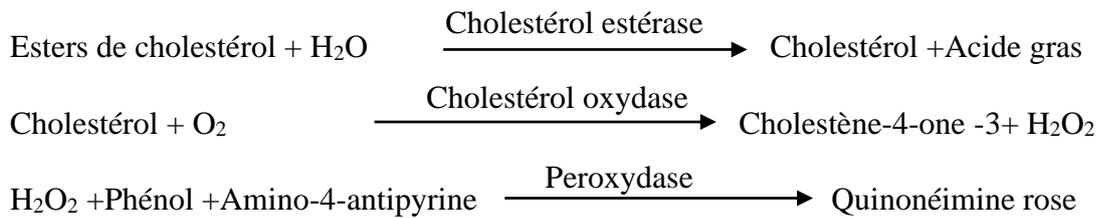
La mesure de la créatinine présente dans l'échantillon a été réalisée avec l'acide picrique en milieu alcalin, par la méthode colorimétrique. En mesurant la vitesse de formation de ce complexe dans des périodes initiales courtes tout en évitant ainsi l'interférence d'autres composés (Bartels & Böhmer, 1971). Trois tubes à hémolyse ont servi à mesurer la concentration sérique de la créatinine. 1000 µL du réactif du laboratoire BIOLABO SAS ont été introduites respectivement dans le tube test, témoin et standard, puis à ces tubes ont été ajoutés respectivement 10 µL de serum dans le tube test et le tube standard. Ces tubes ont été par la suite homogénéisés, après 30 secondes d'incubation à 37 °C la lecture de la concentration de la substance a été effectuée au spectrophotomètre.

Le dosage du cholestérol HDL a été fait à l'aide d'un détergent accélérateur sélectif (Barr *et al.*, 1951). Elle a consisté à mesurer les concentrations de cholestérol HDL dans le sérum ou le plasma à l'aide de deux réactifs.

Dans le premier réactif, une réaction enzymatique est appliquée au cholestérol non HDL non estérifié. Le peroxyde qui en résulte est ensuite utilisé dans une réaction de peroxydase avec le N, N-bis (4-sulphobutyl) -m-toluidine-disodium (DSBmT), produisant un produit incolore. Le deuxième réactif est composé d'un détergent spécifique qui a la capacité de solubiliser le HDL. Il contient également du cholestérol estérase (CE) et un coupleur chromogène. Ces composants interagissent pour produire une coloration qui facilite la mesure quantitative du cholestérol HDL (Barr *et al.*, 1951). Le protocole expérimental a consisté à introduire dans un tube à hémolyse 200 µL du réactif cholestérol HDL et 100 µL du serum. Le tube a été fermé à l'aide d'un bouchon puis agité. Ensuite le tube a été centrifugé à 4000 tour/min pendant 10

min à la centrifugeuse. Après centrifugation le surnageant a été récupéré pour le dosage proprement dite du Cholestérol HDL. Trois tubes ont été utilisés pour réaliser ce dosage. Ainsi, 1000 μL du réactif Cholestérol total ont été introduite respectivement dans le tube (1), le tube test (2) et le tube standard puis 50 μL du standard et du surnageant ont été ajouté dans les tubes standards et test. La lecture de la concentration du Cholestérol HDL a été effectuée au spectrophotomètre à température ambiante après agitation et incubation pendant 10 min.

Le taux du cholestérol total est quantifié selon la méthode de Fasce *et al.* (1982) en mesurant la concentration quinoneimine après hydrolyse enzymatique puis oxydation selon les réactions ci-dessous :

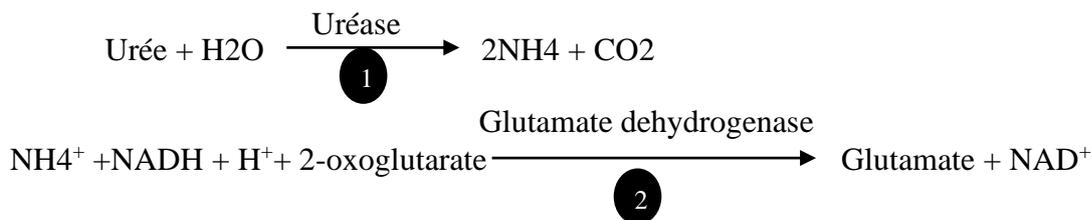


La quantité de quinonéimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol. Les densités optiques sont lues à une longueur d'onde égale à 505 nm (500-550) après une incubation de 5 min à 37 °C. La coloration reste stable pendant 30 min. Un tube sec contenant 1000 μL de réactif, composé de PIPES (acide pipérazine-1,4-bis (éthane-2-sulfonique)) à 35 mmol/L, de cholate de sodium (0,5 mmol/L), de phénol (>28 mmol/L), de cholestérol estérase (>0,2 UI/mL), de cholestérol oxydase (>0,1 UI/mL), de peroxydase (>0,8 UI/L) et de 4-amino-antipyrine (0,5 mmol/L), à pH 7,0, a été pré-incubé à 37 °C pendant 2 à 3 minutes. Ensuite, un volume de 10 μL de l'échantillon à doser a été ajouté. Après une agitation de 1 minute, le mélange a été incubé automatiquement à température ambiante (16 à 25 °C) pendant 10 minutes, puis la densité optique a été mesurée au spectrophotomètre à 500 nm, en utilisant un blanc contenant le milieu réactionnel comme référence.

Le dosage des triglycérides (TG) a été réalisé par hydrolyse des triglycérides en glycérol grâce à l'action de lipases spécialisées, lipoprotéines lipase (LPL). Ensuite, le glycérol est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate (G3P) et adénosine diphosphate (ADP) par le glycérol kinase et ATP. Le G3P est ensuite converti par le glycérol phosphate déshydrogénase (GPO) en Dihydroxy-acétone phosphate (DAP) et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). 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. La concentration en quinone colorée (rose) mesurée à 505 nm est directement proportionnelle à la quantité de TG contenue dans l'échantillon (Fossati *et al.*, 1982). En ce qui concerne le mode opératoire, la

solution de travail (R1 et R2) a été préparée en dissolvant le réactif R2 dans le réactif R1. Cette solution est stabilisée pendant une semaine à 20-25 °C. Ensuite, dans une série de trois tubes contenant chacun 1 mL de la solution enzymatique de triglycérides, on a ajouté respectivement 10 µL d'eau distillée, du calibrateur et l'échantillon de sérum à tester. Chaque mélange a été homogénéisé et incubé à 37 °C pendant 10 minutes. Enfin, la densité optique a été mesurée à 500 nm, en utilisant un blanc composé de la solution enzymatique.

La quantification de l'urée a été réalisée par spectrophotométrie selon la méthode enzymatique décrite par Gutmann & Bergmeyer (1974).



Le protocole expérimental est décrit comme suit : dans une série de trois tubes (étalon, blanc et essais), chacun contenant 1000 µL de milieu réactionnel, on a ajouté 100 µL d'étalon urée dans le tube (1), 100 µL d'eau distillée dans le tube (2) et 100 µL d'échantillon de sérum à tester dans le tube (3). Après agitation, les tubes ont été incubés durant 1 min à une température ambiante (25 °C), les densités optiques de chaque tube ont été mesurées au spectrophotomètre à 340 nm, en utilisant le tube blanc comme référence, afin de déterminer la concentration sérique d'urée. Les réactifs A et B étaient issus du laboratoire BIOLABO SAS.

La glycémie a été mesurée en utilisant la méthode de la glucose oxydase. La détermination du glucose par la méthode enzymatique utilisant la glucose oxydase est à la fois plus sensible et plus spécifique que la technique à l'orthotoluidine. Une série de trois tubes (blanc, calibrateur et échantillon) a été préparée avec un millilitre de solution enzymatique de glucose. Dans le tube blanc, on a ajouté 10 µL d'eau distillée, tandis que le tube calibrateur a reçu le calibrateur et le tube échantillon le sérum à tester. Après homogénéisation, chaque mélange a été incubé à 37 °C pendant 10 minutes. Ensuite, la densité optique a été mesurée à 500 nm en prenant le tube blanc comme référence.

2.3.7.2.3.3. Analyse histologique

Une fois déshydratés, les organes sélectionnés ont été inclus dans de la paraffine, puis coupés en sections de 5 µm d'épaisseur. Ces sections ont ensuite été colorées avec de l'éosine et de l'hématoxyline pour une évaluation histologique. L'étude histologique a été réalisée à l'aide d'un microscope optique équipé d'une caméra et des photographies ont été prises (Ouahchia *et al.*, 2017).

2.3.8. Analyse statistique

Toutes les mesures expérimentales ont été effectuées en tripliquât et les résultats ont été présentés sous forme de moyennes plus ou moins écart type au risque α égale à 0,05. L'analyse statistique des résultats a été réalisée en utilisant l'analyse des variances (Anova One Way) avec le logiciel Graph pad Prism version 8.0.2. Les différences entre les moyennes ont été déterminées selon le test de comparaison multiple de Tukey

- NS : non significative
- $p \leq 0,001$: différence hautement significative (***) ;
- $p \leq 0,01$: différence très significative (**) ;
- $p \leq 0,05$: différence significative (*)
- et $p > 0,05$: différence non significative.

PARTIE III : RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Résultats

3.1.1. Données de l'enquête de consommation

L'enquête a concerné un total de 500 personnes à savoir 448 hommes et 52 femmes. Les participants de cette enquête étaient réparties entre deux localités à savoir 200 à Abobo et 300 à Yopougon. L'âge de ces participants était compris entre 18 et 63 ans. Ces personnes résidaient dans les quartiers des différentes communes enquêtées. Elles étaient majoritairement de nationalité ivoirienne et d'ethnies diverses. La consommation moyenne régulière de breuvages alcoolisés dans ces bistrots était de 2 verres minimum et 6 verres maximum par jour.

3.1.1.1. Bistrots de la commune d'Abobo

3.1.1.1.1. Profils sociodémographiques des consommateurs dans la commune d'Abobo

Les données sociodémographiques des 200 consommateurs (20 femmes et 180 hommes) des breuvages alcoolisés à base de plantes dans les 4 bistrots de la commune d'Abobo sont présentées dans le tableau VI. Dans cette commune les hommes (90 %) fréquentaient plus les bistrots traditionnels que les femmes (10 %). Les catégories d'âges représentatives de cette enquête sont celles de 18 ans à 30 ans et de 30 à 50 ans. Sur le plan matrimonial, la majorité des consommateurs étaient majoritairement des célibataires (45,5 %). Plus de la moitié (58,5 %) des consommateurs exerçaient une activité.

Tableau VI: Données sociodémographiques des consommateurs des breuvages (Abobo)

Genre		
Caractéristiques	Effectif	Pourcentage (%)
Hommes	180	90
Femmes	20	10
Total	200	100
Tranche d'âge des consommateurs enquêtés		
[18–30 ans]	75	37,5
[30–50 ans]	110	55
[50 ans – 63]	15	7,5
Total	200	100
Situation matrimoniale		
Célibataires	91	45,5
Marié(e)s	60	30
Divorcé(e)s	35	17,5
Veuf(ve)s	14	7
Total	200	100
Profession		
Étudiants/Élèves	78	39
Ouvriers	57	28,5
Paysans	5	2,5
Fonctionnaires	20	10
Commerçants/Marchands	40	20
Total	200	100

3.1.1.1.2. Raisons de la consommation des mixtures alcoolisées dans la commune d'Abobo

Le diagramme de la figure 13 illustre les raisons de la consommation des breuvages alcoolisés dans la commune d'Abobo. Il ressort de l'enquête menée auprès des clients des bistrotts que le prix relativement abordable (30 %) et les préoccupations de santé (28 %) sont les principales motivations qui sont à l'origine de la consommation de mixtures alcoolisées.

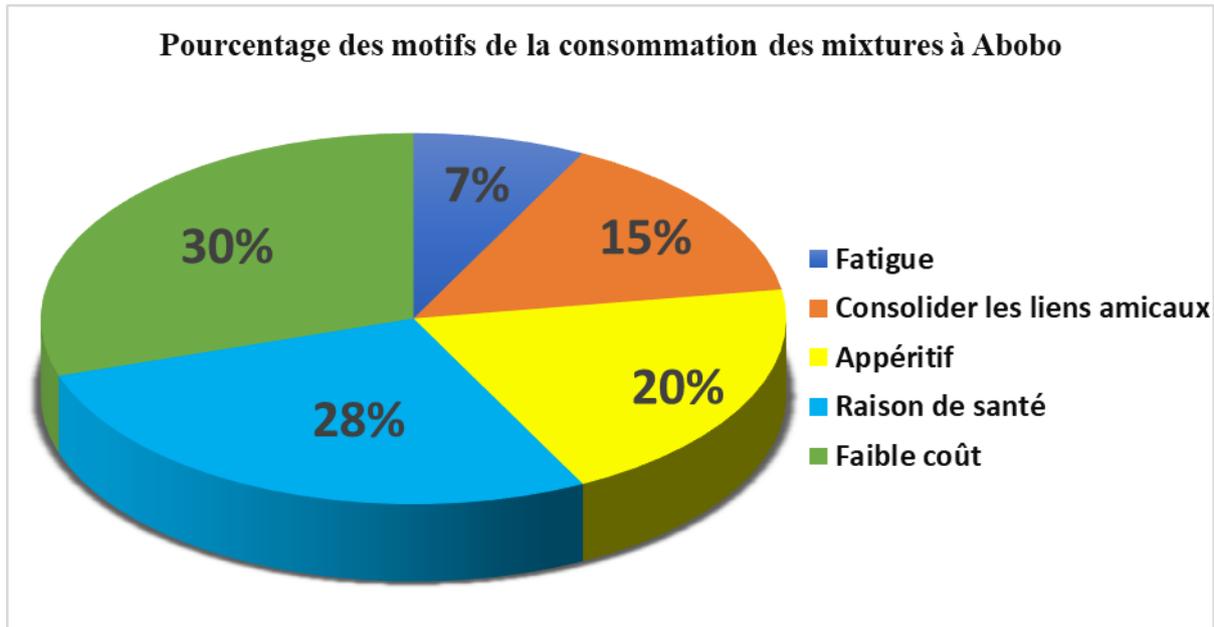


Figure 13: Diagramme des motifs de la consommation des mixtures à Abobo

3.1.1.1.3. Données recueillies auprès des tenanciers et des consommateurs des bistrotts enquêtés dans la commune d'Abobo

Les données recueillies auprès des tenanciers des bistrotts dans la commune d'Abobo ont révélé que les plantes utilisées dans la préparation des différentes mixtures alcoolisées proviennent des marchés de la dite commune. La liqueur (« Koutoukou ») faite à partir de vin de palme et utilisée comme solvant dans la préparation, provient soit d'Abidjan soit d'Alépé. Les mixtures alcoolisées étaient obtenues par macération d'organes de plantes médicinales dans du «Koutoukou» d'une durée d'une heure ou d'une semaine selon le type de mélange. Dans cette commune, 11 noms commerciaux de mixtures alcoolisées ont été identifiés dans les 4 bistrotts enquêtés. Les mixtures alcoolisées « 4 heures », « Plaie de ventre », « Jaune amer » et « Poivre » sont communes aux 4 bistrotts enquêtés. Les mixtures alcoolisées « 4 h » et « Plaie de ventre » étaient les plus préférées dans ces quatre bistrotts. La mixture alcoolisée « 4 h » est préférée dans les bistrotts B3A et B1A avec des pourcentages de préférences respectifs de 26,67 % et de 18,46 %. Au niveau des bistrotts B2A et B4A, la mixture alcoolisée « Plaie de ventre » était préférée respectivement à 24 % et à 27 % (Tableau VII et VIII).

Tableau VII : Noms commerciaux des boissons et préférences des consommateurs dans les bistrot de Belleville (Bistrot 1 A) et Aboboté (Bistrot 2A).

Bistrot	Noms commerciaux des breuvages	Effectifs consommateurs	Pourcentages de préférences (%)
Bistrot 1A (Belleville)	Petit cola	7	10,77
	4 heures	12	18,46
	Kplélé	7	10,77
	Plaie de ventre (PLV)	9	13,85
	Jaune amer	10	15,38
	Koko /rouge amer	8	12,31
	Poivre	7	10,77
	Siaguehi	5	7,69
Total		65	100
Bistrot 2A (Aboboté)	4 heures	5	20
	Siaguehi	1	4
	Poivre	3	12
	Jaune amer	3	12
	Plaie de ventre (PLV)	6	24
	Pétit cola	2	8
	Koko /rouge amer	4	16
	Kplélé	1	4
Total		25	100

Tableau VIII: Noms commerciaux des boissons et préférences des consommateurs dans les bistrots de N'Dotré (Bistrot 3A) et Marché de nuit (Bistrot 4A).

Bistrots	Noms commerciaux des breuvages	Effectif consommateurs	Pourcentages de préférences (%)
Bistrot 3 A (N'Dotré)	Siaguehi	0	0
	4 heures	8	26,67
	Koko /rouge amer	3	10
	Poivre	3	10
	Pétit cola	3	10
	Gnanmankou /Gingembre	2	6,67
	Plaie de ventre (PLV)	7	23,33
	Jaune amer	4	13,33
Total		30	100
Bistrot 4 A (Marché de nuit)	Kplélé / Garçon	4	5
	Plaie de ventre (PLV)	22	27,5
	Gnanmankou /Gingembre	5	6,25
	Poivre	10	12,5
	4 heures	15	18,75
	Jaune amer	11	13,75
	Moringa	4	5
	Déchiré caleçon	0	0
Petit cola	6	7,5	
Siaguehi	3	3,75	
Total		80	100

Dans cette commune, 12 espèces végétales réparties en 9 familles botaniques ont été utilisées pour la préparation des différentes boissons identifiées. Les familles botaniques les plus énumérées sont les Annonaceae représentant 25 % des plantes utilisées suivies des Meliaceae (16,67 %). Les organes qui entrent dans la composition de ces breuvages sont les racines, les écorces, les tiges et les graines (tableau IX). Dans cette commune, les différents breuvages ont été réalisés à partir d'une seule espèce végétale.

Tableau IX: Plantes entrant dans les breuvages d'Abobo

Noms vernaculaires	Noms scientifiques	Familles botaniques	Organes utilisés	Noms commerciaux des breuvages	Bistrots
Iriwoulé : Malinké	<i>Ficus ovata</i> Vahl	Moraceae	Ecorce	PLV	B4A
Petit cola	<i>Garcinia kola</i> Heckel	Clusiaceae	Graine	Petit cola	B1A ; B2A ; B3A ; B4A
Djala : Malinké	<i>Kaya senegalensis</i> (Desr.) A. Juss	Annonaceae	Ecorce	PLV	B1A ; B2A ; B3A
Moringa	<i>Moringa oleifera</i> Lam	Moringaceae	Graine	Moringa	B4A
Jaune amer	<i>Nauclea latifolia</i> Smith	Rubiaceae	Ecorce	Jaune amer	B1A ; B2A ; B3A ; B4A
Siaguehi : Guéré	<i>Picralima nitida</i> (Stapf)	Apocynaceae	Racine	Sia Gueï	B1A ; B2A ; B3A ; B4A
Tchédjé : Agni	<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> Lam.	Rutaceae	Ecorce	Déchiré caleçon	B4A
Racine de Koko	<i>Pseudocedrela kotschy</i> (Schweinf)	Meliaceae	Racine	Koko / rouge amer	B1A ; B2A ; B3A
Plklélé : Baoulé	<i>Turraea heterophylla</i> Sm.	Meliaceae	Tiges	Kplélé / Garçon	B1A ; B2A ; B4A
Avouin : Baoulé	<i>Uvaria afzelii</i> Sc. Elliot	Annonaceae	Tiges	4 h	B1A ; B2A ; B3A ; B4A
Poivre long	<i>Xylopia aethiopica</i> (Dunal)	Annonaceae	Fruit	Poivre	B1A ; B2A ; B3A ; B4A
Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	Rhizome	Gingembre /Gnanmankou	B3A ; B4A

B1A : Bistrot 1 Abobo ; B2A : Bistrot 2 Abobo ; B3A : Bistrot 3 Abobo ; B4A : Bistrot 4 Abobo ; PLV : Plaie de Ventre ; 4 h : 4 heures

3.1.1.2. Bistrots de la commune de Yopougon

3.1.1.2.1. Profils sociodémographiques des consommateurs dans la commune de Yopougon

Les données sociodémographiques de 300 consommateurs (32 femmes et 268 hommes) des breuvages dans la commune de Yopougon dans les 4 bistrots visités sont présentées dans le Tableau X. Dans cette commune, les hommes (89,33 %) fréquentaient plus les bistrots que les femmes (10,67 %). Les catégories d'âges les plus représentatives de cette enquête sont celles de 18 ans à 30 ans (43,33 %) et de 30 ans à 50 ans (37 %). Sur le plan matrimonial, 36,67 % des consommateurs étaient des célibataires. Concernant le statut professionnel, 40 % des consommateurs étaient des élèves/étudiants.

Tableau X: Données sociodémographiques des consommateurs des breuvages dans la commune de Yopougon.

Genre		
Caractéristiques	Effectif	Pourcentage (%)
Hommes	268	89,33
Femmes	32	10,67
Total	300	100
Tranche d'âge des consommateurs enquêtés		
[18–30 ans]	121	40,33
[30–50 ans]	111	37
[50 ans – 63 ans]	68	22,67
Total	300	100
Situation matrimoniale		
Célibataires	110	36,67
Marié(e)s	90	30
Divorcé(e)s	60	20,0
Veuf(ve)s	40	13,33
Total	300	100
Profession		
Étudiants/Élèves	120	40
Ouvriers	90	30
Paysans	10	3,33
Fonctionnaires	35	11,67
Commerçants/Marchands	45	15
Total	300	100

3.1.1.2.2. Raisons de la consommation des mixtures alcoolisées dans la commune de Yopougon

La figure 14 traduit les différentes raisons de la consommation des breuvages alcoolisés à Yopougon. Parmi ces raisons, la santé a été évoquée chez 38 % des consommateurs enquêtés. Le second motif était le coût faible des breuvages alcoolisés.

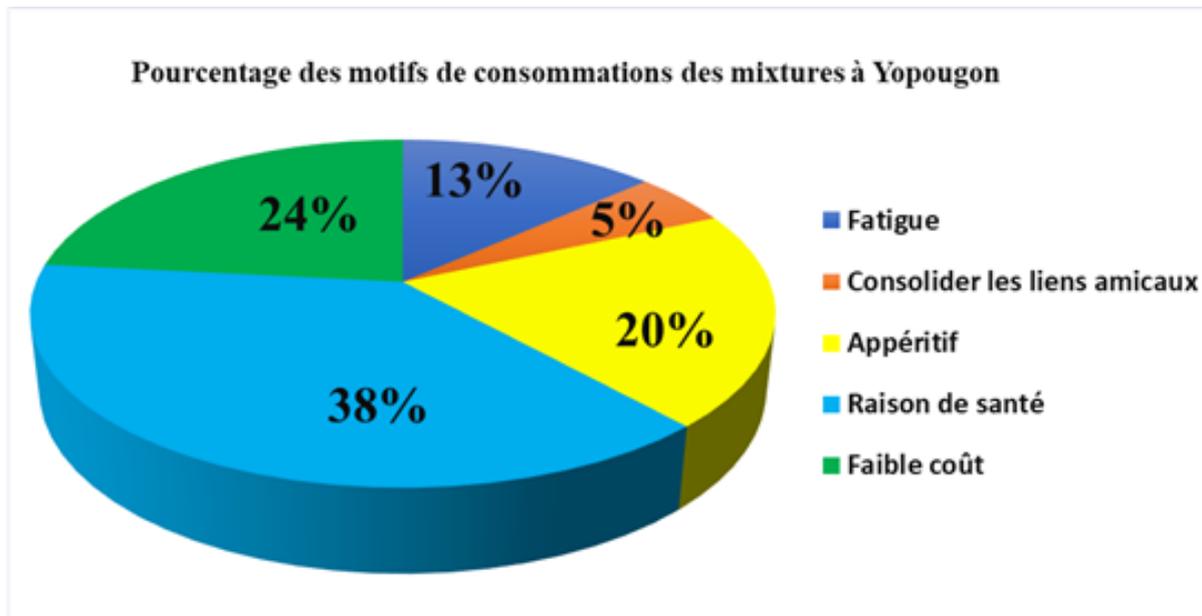


Figure 14: Diagramme des motifs de la consommation des breuvages à Yopougon

3.1.1.2.3. Données recueillies auprès des tenanciers et des consommateurs des bistrotts enquêtés dans la commune de Yopougon

Les informations recueillies auprès des tenanciers de bistrotts dans la commune de Yopougon ont révélé que les plantes utilisées dans les préparations des différents breuvages proviennent des marchés de cette commune. La liqueur (“Koutoukou”) est utilisée pour la préparation des différents mixtures alcoolisées. Cette liqueur faite à partir de vin de palme provenait de ladite commune, soit de Dabou ou d’Agboville.

Les différentes mixtures alcoolisées étaient préparées par macération d’organes de plantes médicinales dans le “Koutoukou” pendant une période allant d’une heure à une semaine selon la mixture. Au total, 13 noms commerciaux de breuvages alcoolisés ont été identifiés dans les 4 bistrotts enquêtés dans cette commune. Les mixtures alcoolisées « Plaie de ventre » étaient présentes dans tous les bistrotts visités. La mixture « Pôtorpôtor » était spécifique au Bistrot 1Y tandis que les mixtures alcoolisées « Thé somnifère » et « Mélange » étaient spécifiques au Bistrot 2Y. Les préférences des consommateurs étaient de 53,33 % pour le breuvage « Plaie de ventre » dans le Bistrot 1Y, de 40 % pour le breuvage « Garçon » dans le Bistrot

2Y, de 44 % pour le breuvage « 4 heures » dans le Bistrot 3Y et de 32,86 % pour le breuvage « Plaie de Ventre » dans le Bistrot 4Y (tableau XI et XII).

Tableau XI: Noms commerciaux des boissons et préférences des consommateurs dans les bistrots de Magasin et Petit toit rouge

Bistrots	Noms commerciaux des breuvages	Effectifs consommateurs	Pourcentages de préférences (%)
Bistrot 1Y (Magasin)	Petit cola	4	2,67
	4 heures	37	24,67
	Kplélé	6	4
	Plaie de ventre (PLV)	80	53,33
	Jaune amer	10	6,67
	Pôtorpôtor	4	2,66
	Déchirer caleçon	5	3,33
	Siaguehi	4	2,67
	Poivre	0	0
Total		150	100
Bistrot 2Y (Petit toit rouge)	Plaie de ventre (PLV)	8	26,67
	Garçon/4 heures	12	40
	Thé somnifère	5	16,67
	Mélange (Garçon + Plaie de ventre)	5	16,66
Total		30	100

Tableau XII : Noms commerciaux des boissons et préférences des consommateurs dans les bistrots de Sicogi et Niangon sud

Bistrots	Noms commerciaux des breuvages	Effectifs consommateurs	Pourcentages de préférences (%)
Bistrot 3Y (Sicogi)	Petit cola	2	4
	4 heures	22	44
	Plaie de ventre (PLV)	17	34
	Jaune amer	4	8
	Déchirer caleçon	1	2
	Siaguehi	2	4
	Poivre	2	4
Total		50	100
Bistrot 4Y (Niangon sud)	Petit cola	5	7,14
	4 heures	20	28,57
	Plaie de ventre (PLV)	23	32,86
	Jaune amer	8	11,43
	Déchirer caleçon	4	5,72
	Siaguehi	4	5,71
	Poivre	6	8,57
Gingembre	0	0	
Total		70	100

Dans la commune de Yopougon, vingt et une (21) espèces végétales réparties en 15 familles botaniques sont utilisées dans la préparation des différentes mixtures alcoolisées identifiées dans les bistrots enquêtés. Les familles botaniques les plus représentées sont Annonaceae (13,6 %), Meliaceae (9,09 %), Apocynaceae (9,09 %) et Rutaceae (9,09 %) (tableau XIII et XIV). Les organes végétaux dont les écorces, les tiges, les racines, les graines, les fruits et les rhizomes sont utilisés pour les différentes préparations. Dans cette commune, il a été noté la présence de mixtures monospécifiques (constituées d'une seule espèce végétale) et de mixtures plurispécifiques (constituées d'au moins deux espèces végétale). Ainsi, les mixtures alcoolisées «Petit cola » et « Siaguehi », « Jaune amer », « Poivre », sont constituées d'une seule espèce végétale alors que les autres mixtures alcoolisées comme « plaie de ventre » et « 4 h » sont composées d'au moins deux espèces végétales.

Tableau XIII : Liste 1 des plantes entrant dans les breuvages de Yopougon.

Noms vernaculaires	Noms scientifiques	Famille botanique	Organes utilisés	Noms commerciaux des Breuvages	Bistrots
Poivre Africain	<i>Aframomum melegueta</i> (Roscoe)	Zingiberaceae	Graine	PLV/Garçon/Mélange	B1Y ; B2Y ; B3Y ; B4Y
Djeka : Baoulé	<i>Alchornea cordifolia</i> (Schumach. & Thonn)	Euphorbiaceae	Ecorce	PLV	B1Y
Piment	<i>Capsicum pubescens</i> (Ruiz & Pav)	Solanaceae	Fruit	Pôtorpôtor/PLV/Mélange	B1Y ; B2Y
Sindjan: Bambara	<i>Cassia-sieberiana</i> DC.	Fabaceae	Racine	Garçon /Mélange	B2Y
Petit cola	<i>Garcinia kola</i> Heckel	Clusiaceae	Noix	Petit cola	B1Y ; B3Y ; B4Y
Djala : Malinké	<i>Khaya senegalensis</i> (Desr.) A. Juss.	Meliaceae	Ecorce	PLV	B1Y ; B2Y ; B3Y ; B4Y
Sougban fitini : Malinké	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br.,	Verbenaceae	Tige feuillée	Thé somnifère	BY2
Sougban : Malinké	<i>Lippia multiflora</i> Moldenke	Verbenaceae	Tige feuillée	Thé somnifère	B2Y
Poivre Anango	<i>Monodora myristica</i> (Gaertn.) Dunal	Annonaceae	Graine	PLV	B1Y
Jaune Amer	<i>Nauclea latifolia</i> Sm,	Rubiaceae	Ecorce	Jaune amer/ Garçon/ Mélange	B1Y ; B2Y ; B3Y ; B4Y
Trô n'di : Agni	<i>Paullinia pinnata</i> L.,	Sapindoideae	Tige et racine	Garçon/Mélange	B2Y

B1Y : Bistrot 1 Yopougon ; B2Y : Bistrot 2 Yopougon ; B3Y : Bistrot 3 Yopougon ; B4Y : Bistrot 4 Yopougon

Tableau XIV : Liste 2 des plantes entrant dans les breuvages de Yopougon

Noms vernaculaires	Noms scientifiques	Famille botanique	Organes utilisés	Noms commerciaux des Breuvages	Bistrots
Siaguehi : Guéré	<i>Picralima nitida</i> (Stapf)	Apocynaceae	Racine	Sia Geuï	B1Y ; B3Y ; B4Y
Poivre noir	<i>Piper guineense</i> (Schumach. & Thonn)	Piperaceae	Graine	PLV	B1Y ;
Djrô : Malinké	<i>Securidaca longipenduncula</i> (Fresen)	Polygalaceae	Racine	PLV/Mélange	B2Y
Clou de girofle	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M. Perry,	Myrtaceae	Graine	Thé somnifère/PLV/ Mélange	B2Y
Kplélé : Baoulé	<i>Turraea heterophylla</i> Sm.	Meliaceae	Tige	Kplélé	B1Y
Avouin : Baoulé	<i>Uvaria afzelii</i> Sc. Elliot,	Annonaceae	Tige	4h	B1Y ; B3Y ; B4Y
Poivre long	<i>Xylopiya aethiopica</i> (Dunal)	Annonaceae	Graine	PLV/Mélange/Poivre	B1Y ; B2Y ; B3Y ; B4Y
Tchédjé : Agni	<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> Lam.	Rutaceae	Ecorce	Déchiré caleçon	B1Y ; B3Y ; B4Y
Fagara	<i>Zanthoxylum giletii</i> (De Wild)	Rutaceae	Racine l'écorce	de Garçon/Mélange	B2Y
Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> (Roscoe)	Zingiberaceae	Rhizome	Gnamankou/PLV/ Mélange	B2Y ; B4Y

A l'issus de l'enquête de consommation, trois bistrots ont été sélectionnés sur la base de leur taux de fréquentation pour échantillonner les mixtures alcoolisées préférées par les consommateurs. Dans la commune d'Abobo, les bistrots B4A (Marché de nuit) et B1A (Belleville) avec un un taux de fréquentation respectif de de 40 % et de 32,5 % ont été retenus. À Yopougon, le bistrot BY1 (Sogefia Magasin) a été sélectionné avec un taux de fréquentation de 50 %. Sur la base des pourcentages de préférence, quatre (4) mixtures alcoolisées dont deux (2) à Abobo et deux (2) à Yopougon ont été sélectionnées. Les consommateurs des communes d'Abobo et de Yopougon préfèrent les mixtures alcoolisées, nommées « Plaie de ventre » et « 4 heures ». Bien que les noms des mixtures soient identiques dans les deux communes, leurs compositions différent. Dans le bistrot selectionné à Yopougon, la mixture « Plaie de ventre » est préparée à partir d'écorces ou de graines de six espèces végétales, tandis que la mixture « 4 heures » utilise deux espèces végétales (racine ou tige). En revanche, dans la commune d'Abobo, les mixtures « Plaie de ventre » et « 4 heures » sont toutes deux élaborées à partir d'une seule espèce végétale. La préparation de ces mixtures dans ces bistrots sélectionnés d'Abobo est réalisée soit avec l'écorce ou la tige de la plante. Quatre mixtures alcoolisées (deux variantes de « Plaie de ventre » et deux de « 4 heures ») et neuf (9) espèces végétales ont été sélectionnées pour cette étude (tableau XV).

Tableau XV : Composition des breuvages sélectionnés à l'issus de l'enquête de consommation

Breuvages	Bistrots	Espèce végétales	Familles botaniques	Numéro d'herbier	Organes utilisé
PLV Yopougon	B1Y	<i>Aframomum melegueta</i> K. Schum.	Zingiberaceae	UCJ017671	Graine
		<i>Alchornea cordifolia</i> (Schum. & Thonn.)	Euphorbiaceae	UCJ005710	Ecorce
		<i>Kaya senegalensis</i> Desv. A. Juss.	Meliaceae	UCJ012304	Ecorce
		<i>Monodora myristica</i> Gaertn. Dunal	Annonaceae	UCJ001304	Graine
		<i>Piper guineense</i> Schumach. & Thonn.	Piperaceae	UCJ014370	Graine
		<i>Xylopiya aethiopica</i> Dunal A. Rich.	Annonaceae	UCJ001462	Graine
4 h Yopougon	B1Y	<i>Picralima nitida</i> Stapf	Apocynaceae	UCJ002135	Racine
		<i>Uvaria afzelii</i> G. Elliot	Annonaceae	UCJ001360	Tige
PLV Abobo	B4A	<i>Ficus ovata</i> Vahl	Moraceae	UCJ012767	Ecorce
4 h Abobo	B1A	<i>Uvaria afzelii</i> G. Elliot	Annonaceae	UCJ001360	Tige

3.1.2. Rendement en matière sèche après la préparation des mixtures alcoolisées sélectionnées (« PLV » et « 4 h »)

La préparation des mixtures alcoolisées et l'obtention des extractibles secs issus de ces mixtures ont permis d'obtenir des rendements importants de 17, 13 % et 13,17 % respectivement pour les mixtures « PLV Yopougon » et « PLV Abobo ». Par contre, les mixtures alcoolisées « 4 h Yopougon » et « 4 h Abobo » ont montré un rendement faible de 8,47 % et 4,39 % respectivement.

3.1.3. Détermination de la concentration en matière sèche et dose journalière maximale

❖ Détermination de la concentration en matière sèche

- ✓ Plaie de Ventre Yopougon (PLV Yop)

Masse résidu sec = 0,139 g

$C = 0,139 \text{ g} / 125 \text{ mL}$

$C = 0,001112 \text{ g/mL}$ soit 1,12 mg/mL ou 1,12 g/L

- ✓ Plaie de ventre Abobo (PLV Abobo)

Masse résidu sec = 1,575 g

$C = 1,575 \text{ g} / 125 \text{ mL}$

$C = 0,0126 \text{ g/mL}$ soit 12,6 mg/mL ou 12,6 g/L

- ✓ 4 heures Yopougon (4 heures Yop)

asse résidu sec = 0,387 g

$C = 0,387 \text{ g} / 125 \text{ mL}$

$C = 0,003097 \text{ g/mL}$ soit 3,097 mg/mL ou 3,097 g/L

- ✓ 4 heures Abobo (4 heures Abobo)

Masse résidu sec = 0,171 g

$C = 0,17125 \text{ g} / 125 \text{ mL}$

$C = 0,00137 \text{ g/mL}$ soit 1,37 mg/mL ou 1,37 g/L

- ✓ **Détermination de la dose journalière maximale**

La Dose Journalière Maximale (DJM) est alors de :

PLV Yopougon : 417 mg/jour ou 0,417 g/jour de résidu sec

PLV Abobo : 4725 mg/jour ou 4,725 g/jour résidu sec

4 h Yopougon : 1161,375 mg/jour ou 1,161375 g/jour de résidu sec

4h Abobo : 513,75 mg/jour ou 0,51375 g/jour de résidu sec (tableau XVI).

Les différentes doses maximales rapportées au poids d'un adulte (70 kg) correspondent environ à 6 mg/kg pc (PLV Yop), 68 mg/kg pc (PLV Abobo), 17 mg/kg pc (4 h Yop), 8 mg/kg de poids corporel (4 h Abobo).

Tableau XVI : Tableau récapitulatif de la concentration en matière sèche et de la dose journalière maximale admissible

Mixtures	Commune	Masse de résidus sec (g)	Concentration en matière sèche (g/L)	Dose journalière maximale (g/jour)
PLV	Abobo	1,575	12,6	4,725
	Yopougou	0,139	1,12	0,417
4 h	Abobo	0,171	1,37	0,513
	Yopougou	0,387	3,09	1,161

3.1.4. Composition phytochimique des extractibles issus des mixtures alcoolisées sélectionnées (« PLV » et « 4 h »)

Le Tri phytochimique des extraits secs des 04 mixtures alcoolisées sélectionnées sur la base des préférences de consommation dans chaque bistrot a permis de mettre en évidence certains métabolites secondaires (tableau XVII). Les stérols/terpènes, les polyphénols et les flavonoïdes étaient présents dans les 04 breuvages. Par ailleurs, les tanins et les quinones ont été retrouvés uniquement dans « 4 h Abobo ». Hormis ces deux composés, cet extrait renfermait également la famille des saponosides. Cette famille de métabolites secondaires a été aussi détecté dans l'extrait « PLV Yopougou ». Le tri phytochimique a également révélé une présence exclusive d'alcaloïdes dans l'extrait « 4h Yopougou ».

L'analyse de la chromatographie sur couche mince (CCM) des mixtures sélectionnées a confirmé certains résultats du test de caractérisation phytochimique, avec des valeurs de R_f unique pour les métabolites secondaires. Ainsi, les alcaloïdes ont été détectés dans l'extrait de « 4h Yopougou » (Chromatogramme 1), les tanins et les quinones ont été également retrouvés dans l'extrait de « 4h Abobo ». Ces mêmes composés ont été détectés dans « PLV Abobo » (Chromatogrammes 3 et 4) alors que le triphytochimique a noté une absence de ces composés dans ce même extrait. Quant aux stérols/terpènes, la CCM a permis de confirmer les résultats obtenus avec les tests de caractérisation phytochimique (Chromatogramme 2) comme le montre la figure 15.

Tableau XVII : Composition phytochimique des extraits secs des boissons plaie de ventre et 4 heures

Composés	Alcaloïdes	Stérols/Terpènes	Tanins	Quinones	Saponosides	Polyphénols	Flavonoïdes
Boissons alcoolisées à base de plante							
Plaie de ventre Abobo (PLV Abobo)	-	+	-	-	-	+	+
Plaie de ventre Yopougon (PLV Yop)	-	+	-	-	+	+	+
4 heures Abobo (4 h Abobo)	-	+	+	+	+	+	+
4 heures Yopougon (4h Yop)	+	+	-	-	-	+	+

- : Absence du composé

+ : Présence du composé

Chromatogramme 1 : CCM des Alcaloïdes



Eluant : dichlorométhane ; acétate d'éthyle ; méthanol /6-3-1

Révélateur : Solution de Dragendorff
Tâche de coloration orangée détectée pour « 4 h Yop » à $R_f = 0,65$.

Chromatogramme 2 : CCM des Stérols+Terpènes



Eluant : dichlorométhane ; acétate d'éthyle ; méthanol /6-3-1

Révélateur : Alcool sulfurique 50 %
Coloration : Tâche marron
PLV Abobo : 2 tâches, détectées à $R_f = 0,47$ et $R_f = 0,85$
4 h Abobo : une tâche détectée à $R_f = 0,27$
4 h Yop : une tâche détectée à $R_f = 0,09$
PLV yop : une tâche détectée à $R_f = 0,14$

Chromatogramme 3: CCM des Quinones



Eluant : dichlorométhane ; acétate d'éthyle ; méthanol /6-3-1

Révélateur : Potasse alcoolique à 5 %
Coloration : tâche marron
PLV abobo : une tâche détectée à $R_f = 0,74$
4 h Abobo: une tâche détectée à $R_f = 0,70$

Chromatogramme 4: CCM des Tanins



Eluant : dichlorométhane ; acétate d'éthyle ; méthanol /6-3-1

Révélateur : Chlorure ferrique à 3 %
Coloration :bleu noirâtre (gallique) ; brun verdâtre (catéchique)
PLV Abobo: une tâche détectée à $R_f = 0,98$
4 h Abobo: une tâche détectée à $R_f = 0,91$

Figure 15 : CCM des breuvages sélectionnés

3.1.5. Evaluation de la teneur en ETM et en résidus de pesticides dans les mixtures

3.1.5.1. Teneurs en éléments traces métalliques (ETM) dans les mixtures sélectionnées

Le tableau XVIII décrit les données relatives au dosage des éléments traces métalliques. Les éléments traces métalliques dont l'arsenic (As) et le mercure (Hg) ont été détectés dans les extractibles issus des 4 mixtures alcoolisées sélectionnées. Par contre, le Cadmium (Cd) n'a été détecté que dans les extractibles issus de la mixture « PLV Abobo » de B4A. Il ressort également que l'extrait « PLV Yop » de B1Y n'a révélé aucune contamination en plomb (Pb). Les teneurs les plus élevées sont celles du cadmium (0,085 µg/g) de la mixture alcoolisée « PLV Abobo » suivi de celles du mercure dans les 4 mixtures.

3.1.5.2. Teneurs en résidus de pesticides dans les mixtures sélectionnées

Selon les tests utilisant la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), 12 résidus de pesticides ont été identifiés dans les extractibles issus des mixtures alcoolisées « PLV Yop », « 4 h Yop » du bistrot B1Y, « PLV Abobo » de B4A et « 4 h Abobo » de B1A. Ces résidus appartiennent à cinq familles de composés dont les Triazines, les Triazinones, les dérivés de l'urée, les Chloroacétamides et les Carbamates

Les composés tels que la Simazine et la Cyanazine de la famille des Triazines ont été décelés à des teneurs supérieures à la LQ de 0,21 mg/L et 0,023 mg/L respectivement dans les extraits de « 4 h Yop » de B1Y et de « PLV Abobo » de B4A. Dans les extractibles issus de « PLV Yop », « PLV Abobo » et « 4 h Abobo », ce sont les dérivés de l'urée à savoir le fénuron et le Chlortoluron qui ont été détectés à des concentrations supérieures à la limite de quantification allant de 0,019 à 0,043 mg/L. Le Métazachlore de la famille des Chloroacétamides a été révélé à une concentration élevée de 0,034 mg/L dans l'extrait de « PLV Yop ». Dans l'extrait « 4 h Abobo » le métamitron de la famille des Triazinones a été détecté à une concentration égale à celle de la LQ (0,025). Quant aux extraits secs de « 4 h Abobo » seul l'Aldicarb de la famille des Carbamates a été détecté avec une concentration supérieure de 0,030 mg/L. Les proportions de tout les pesticides détectés cités plus haut dans les différentes mixtures alcoolisées étudiées sont de 0,074 mg/l, 0,066 µg/l, 0,21 mg/l et de 0,074 mg/l respectivement pour les extraits « PLV Yop », « PLV Abobo », « 4 h Yop » et « 4 h Abobo » (Tableau XIX).

Tableau XVIII: Conformité en éléments traces métalliques des extractibles issus des breuvages alcoolisés

Elements Traces Métalliques (ETM)	Mercuré (Hg)	Plomb (pb)	Arsenic (As)	Cadmium (cd)	
EJA : Exposition journalière maximum de la boisson (g/jour)	30	5	15	5	Extractibles issus des mixtures
	25,83	4,30	12,91	0	4 h Yop
CMP : Concentration Maximale Permise (µg/g)	58,36	9,73	29,18	0	4 h Abobo
	71,94	11,99	35,97	11,99	PLV Yop
	6,35	1,06	3,17	1,06	PLV Abobo
	7,75	1,29	3,87	0	4 h Yop
Seuil à 30 % (seuil contrôle)	17,51	2,92	8,75	0	4 h Abobo
	21,582	3,60	10,79	3,60	PLV Yop
	1,90	0,32	0,95	0,32	PLV Abobo
	25,83	4,30	12,91	0	4 h Yop
Seuil à 100 %	58,36	9,73	29,18	0	4 h Abobo
	71,94	11,99	35,97	11,99	PLV Yop
	6,35	1,06	3,17	1,06	PLV Abobo
	0,074	0,033	0,032	0	4 h Yop
Concentrations en ETM (µg/g)	0,057	0,022	0,022	0	4 h Abobo
	0,076	0	0,027	0	PLV Yop
	0,076	0,011	0,034	0,085	PLV Abobo
	Conclusion : (Selon la ligne directive ICHQ3D)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tableau XIX: Niveau de contamination des extractibles des breuvages alcoolisés en résidus de pesticides

Familles	Molécules recherchées	Mixtures alcoolisées	Concentrations détectées (mg/L)	LQ (mg/L)
Triazine	Simazine	4 h Yop	0,21	0,018
	Cyanazine	PLV Abobo	0,023	
		PLV Yop	ND	
	Propazine	PLV Abobo	ND	
	Désisopropylatratzine	4 h Yop	ND	
4 h Abobo		ND		
Triazinone	Métamitron	4 h Abobo	0,025	0,025
Dérivés de l'urée	Fénuron	PLV Yop	0,040	0,018
	Fénuron	4 h Abobo	0,019	
	Chlortoluron	PLV Abobo	0,043	
		PLV Yop	ND	
	Diuron	PLV Abobo	ND	
	Buturon	4 h Yop	ND	
4 h Abobo		ND		
Chloroacétamide	Métazachlor	PLV Yop	0,034	0,010
Carbamates	Aldicarb	4 h Abobo	0,030	0,009
Organophosphorés	Parathion-méthyl	PLV Yop	ND	0,009
	Chlorfenvinphos	PLV Abobo	ND	
		Parathion-éthyl	4 h Yop	
Dicarboximides	Vinclozolin	4 h Abobo	ND	
		PLV Yop	ND	
		PLV Abobo	ND	
		4 h Yop	ND	
		4 h Abobo	ND	

LQ : Limite de Quantification

3.1.6. Toxicité des extractibles issus des mixtures alcoolisées sélectionnées

3.1.6.1. Toxicité aigüe

Cette partie expose les valeurs de DL50 déterminées, les éventuels signes cliniques d'intoxication.

3.1.6.1.1. Signes cliniques d'intoxication et évolution de la masse pondérale des rats

L'administration orale aigüe des extractibles issus des 4 mixtures alcoolisées sélectionnées n'a révélé aucune mortalité aux différentes doses administrées (500, 2500 et 5000 mg/kg pc). Aucun signe clinique d'intoxication n'a été observé chez les rats traités à savoir le sommeil, le refus de nourriture, la détresse respiratoire, la morbidité et la diarrhée. En outre, aucune variation du comportement des animaux n'a été observée tout au long de l'expérimentation (14 jours).

Les données relatives à l'évolution de la masse pondérale des animaux durant la période d'expérimentation sont représentées par la figure 16. Sur les différents graphiques, de J0 à J14, les poids des animaux traités présentent la même allure de croissance que le poids des animaux témoins. Les différences observées entre les poids des différents lots témoins au J0 et ceux des lots traités au J14 ne sont pas significatives.

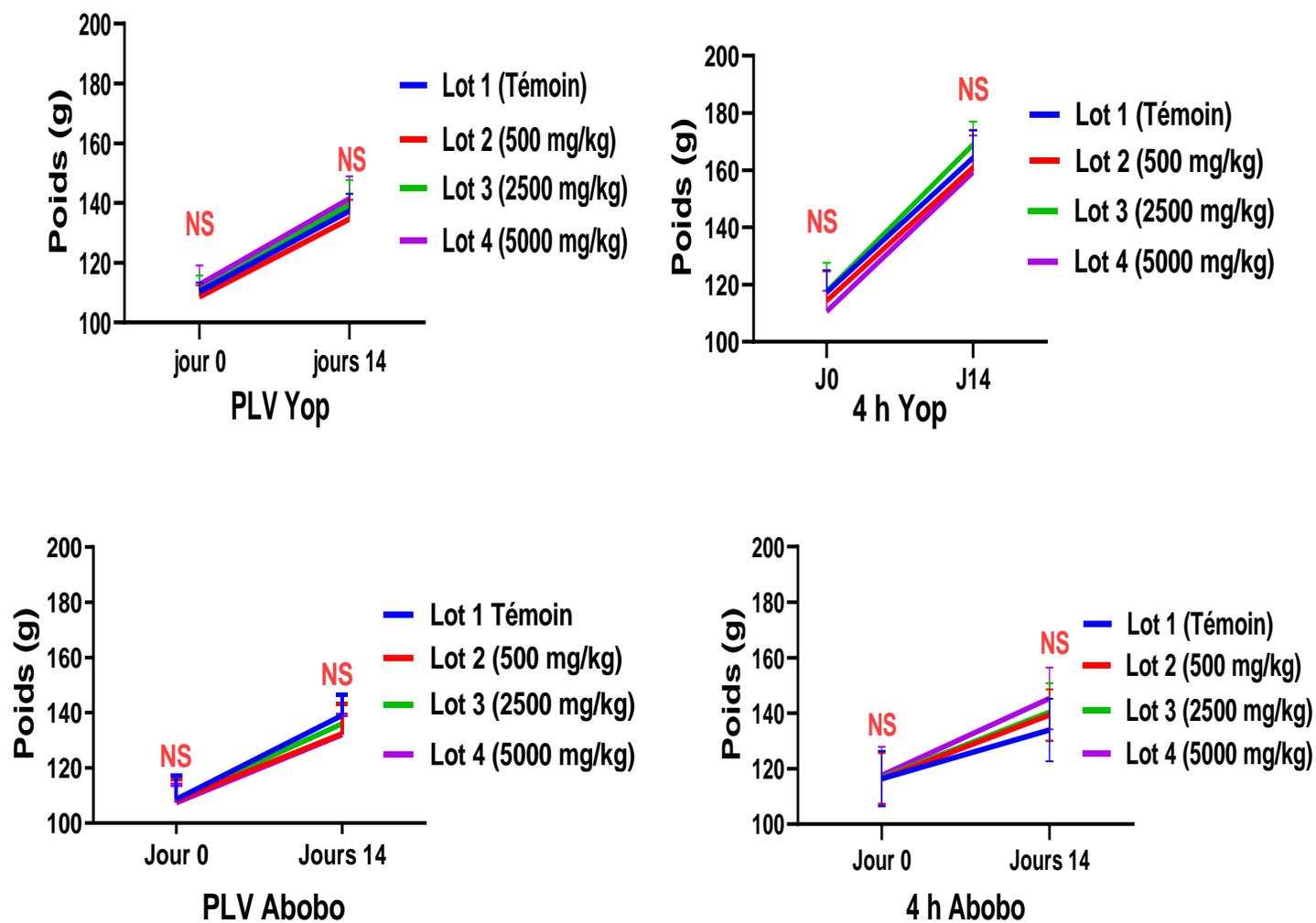


Figure 16: Effet des extractibles sur le poids des rats traités par rapport au témoin

3.1.5.6.2. Tests de toxicité subaigüe

L'administration des extractibles issus des quatre breuvages alcoolisés n'a entraîné aucun signe clinique d'intoxication tout au long de l'expérimentation.

3.1.6.2.1. Effets des extractibles des 4 breuvages sur la masse pondérale des rats

La figure 21 illustre les effets des extractibles sur le poids des rats traités par rapport aux témoins pendant les 28 jours d'expérimentation. En comparant les poids des rats traités avec les extraits secs de certains breuvages alcoolisés à celui du témoin, il ressort des modifications significatives du poids corporel avec trois (3) breuvages .

Les rats traités aux extractibles issus de « PLV Yop » n'ont présenté aucune variation significative du poids des rats traités comparativement aux témoins tout au long de l'expérimentation. En revanche, l'extrait « 4 h Yop » a entraîné une augmentation très significative du poids corporel des rats traités à toutes les doses du jour 0 au jour 28. Aussi, l'extractibles issus de « 4 h Abobo » a entraîné une augmentation très significative à 3 mg/kg et à 6 mg/kg pc. Quant aux rats ayant reçu les extractibles issus de « PLV Abobo », une augmentation très significative du poids a été détectée de J0 à J21. Cette tendance à l'augmentation s'est stabilisée entre le 7^{ième} jour et le 14^{ième} jour. Toutefois, entre J21 et J28, on n'observe aucune différence significative au niveau du poids des rats traités par rapport à celui des témoins.

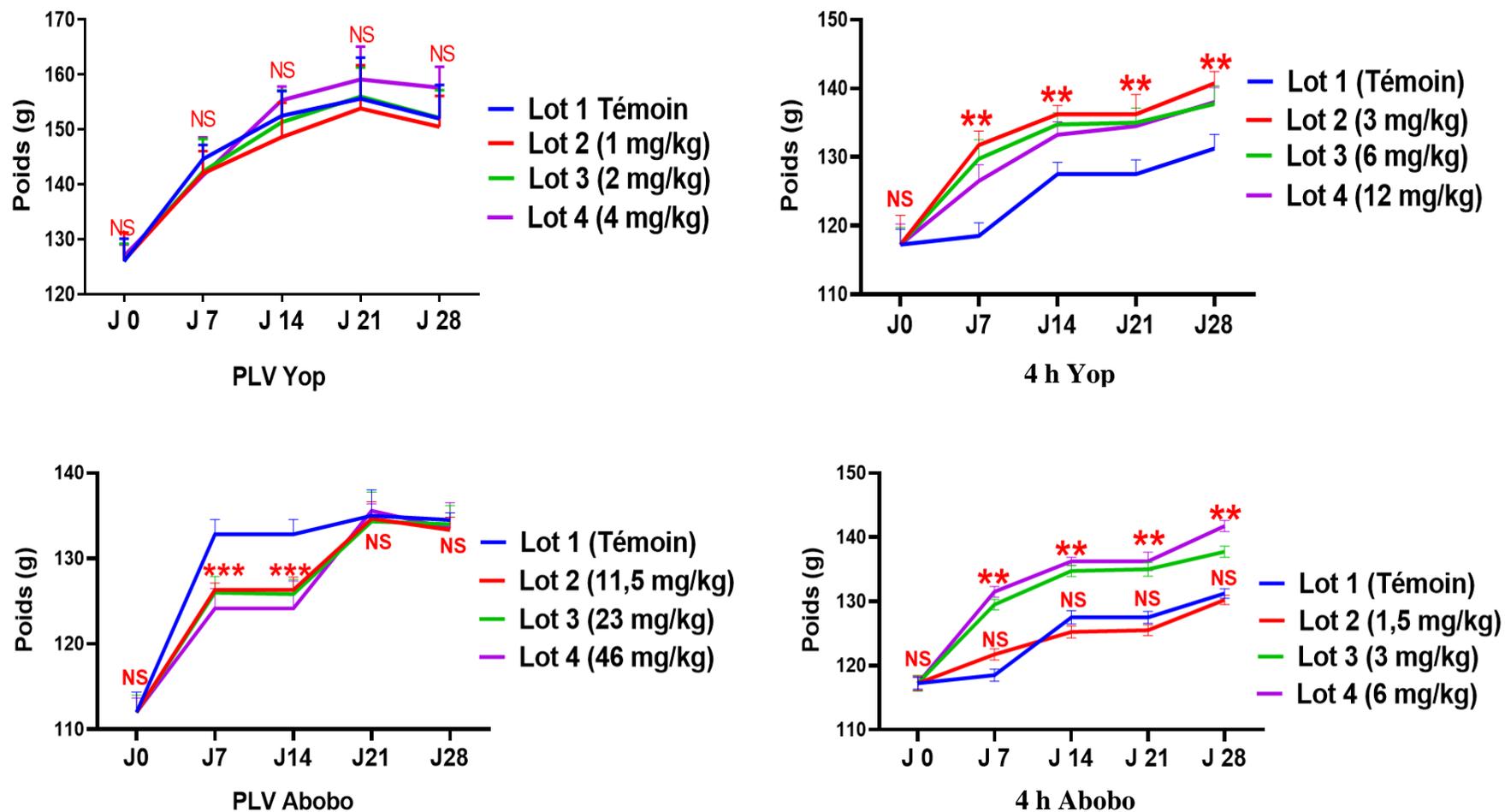


Figure 17: Effets des extractibles sur le poids des rats traités par rapport au témoin

3.1.6.2.2. Effets des extractibles issus des 4 breuvages sélectionnés sur les paramètres sanguines

3.1.6.2.2.1. Effets des extractibles sur la variation du nombre de leucocytes et de plaquettes sanguines

La variation du nombre de globules blancs chez les animaux traités avec les extraits secs des quatre breuvages alcoolisés pour la réalisation de l'étude est décrite par la figure 18.

L'administration des extractibles issus des breuvages « PLV Yopougon », « PLV Abobo » et « 4 h Yopougon » a entraîné des variations significatives du taux de globules blancs à toutes les doses au 28^{ième} jour.

Après 28 jours d'administration, une augmentation très significative des globules blancs a été détectée à toutes les doses administrées chez les rats traités aux extractibles issus de « PLV Yopougon » comparativement aux témoins. Le même constat a été fait chez les animaux ayant reçu l'extrait sec « PLV Abobo ».

Avec l'extrait de « 4 h Yopougon » testé aux doses de 3 mg/kg pc, 6 mg/kg pc et 12 mg/kg pc, une baisse significative du taux de globules blancs a été remarquée chez les animaux traités comparativement aux témoins.

Le traitement des rats avec l'extractible de « 4 h Abobo », n'a montré aucune variation significative de ce paramètre par rapport à celui des témoins.

Les effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le nombre de plaquettes sanguines sont présentés dans la figure 23.

A l'analyse du nombre de plaquettes sanguines, des variations significatives de ce paramètre ont été détectées à J28 après administration des extractibles issus des breuvages alcoolisés « PLV Yopougon », « PLV Abobo » et de « 4 h Abobo » (Figure 19). Ces variations se caractérisent par une augmentation très significative aux concentrations de 2 mg/kg pc et 4 mg/kg pc de l'extrait « PLV Yopougon ». De même les trois concentrations de l'extrait « PLV Abobo » ont entraîné des augmentations significatives chez les rats traités par rapport aux témoins. Par contre, l'extrait « 4 h Abobo » a induit une baisse significative du nombre de plaquettes sanguines à la seule concentration de 6 mg/kg pc. Quant au traitement des rats avec les extractibles issus de « 4 h Yop », aucune variation de ce paramètre n'a été observée en comparaison avec ceux des témoins.

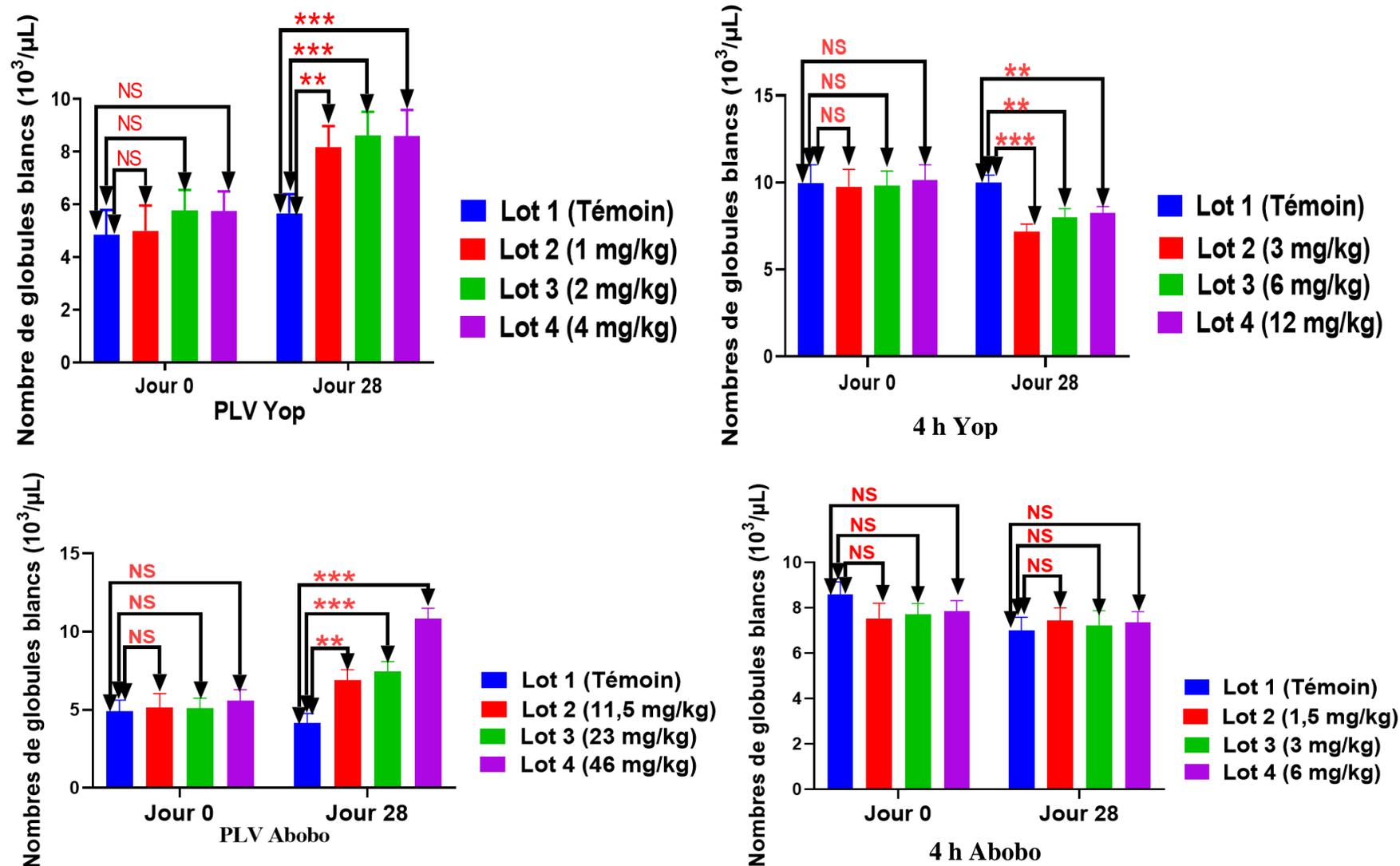


Figure 18: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougou et Abobo sur le nombre de globules blancs

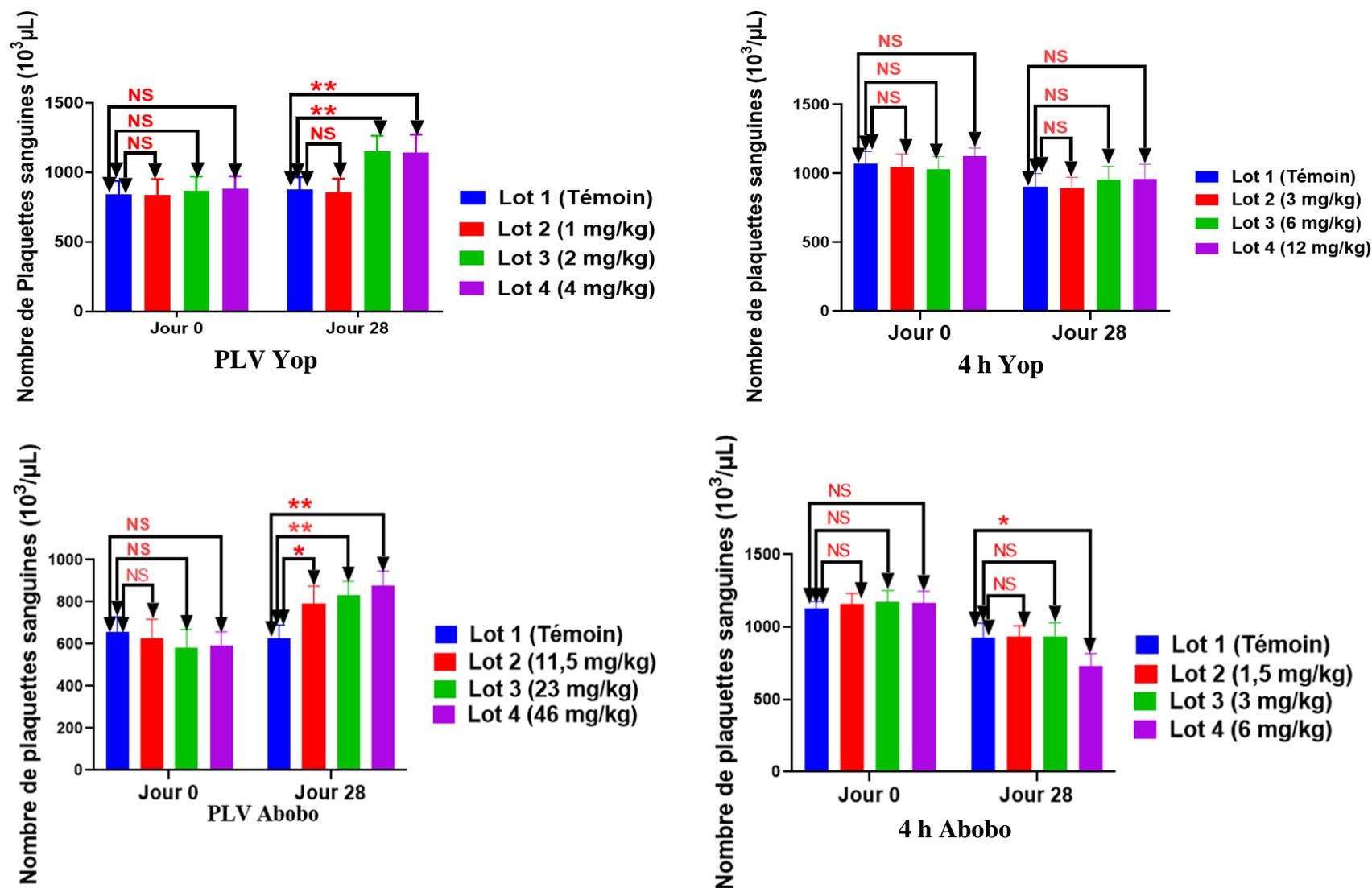


Figure 19: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le nombre de plaquettes sanguines

3.1.6.2.2.2. Effets des extractibles sur la variation du nombre de globules rouges et de la concentration en hémoglobine

La figure 20 présente les effets de l'administration durant 28 jours (subaiguë) des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le nombre de globules rouges.

Au 28^{ième} jour, aucune perturbation significative de ce paramètre n'a été remarquée pour les extraits secs « PLV Yopougon », « 4 h Yop » et de « 4 h Abobo ». En revanche, une augmentation très significative a été détectée chez les animaux ayant reçu les extractibles issus de « PLV Abobo » aux trois doses de 11,5 mg/kg pc, 23 mg/kg pc et 46 mg/kg pc.

Les données présentées par la figure 21 exposent les résultats obtenus suite au dosage de la concentration en hémoglobine chez les rats au début (J0) et à la fin de l'expérimentation (J28). Aux différentes doses testées, les résultats n'ont indiqué aucune modification significative de ce paramètre chez tous les animaux comparativement aux différents lots témoins en début de l'expérimentation. Le même constat a été fait au 28^{ième} jour après l'administration des extractibles issus de « PLV Yopougon », « PLV Abobo », «4 h Yopougon » et «4 h Abobo ».

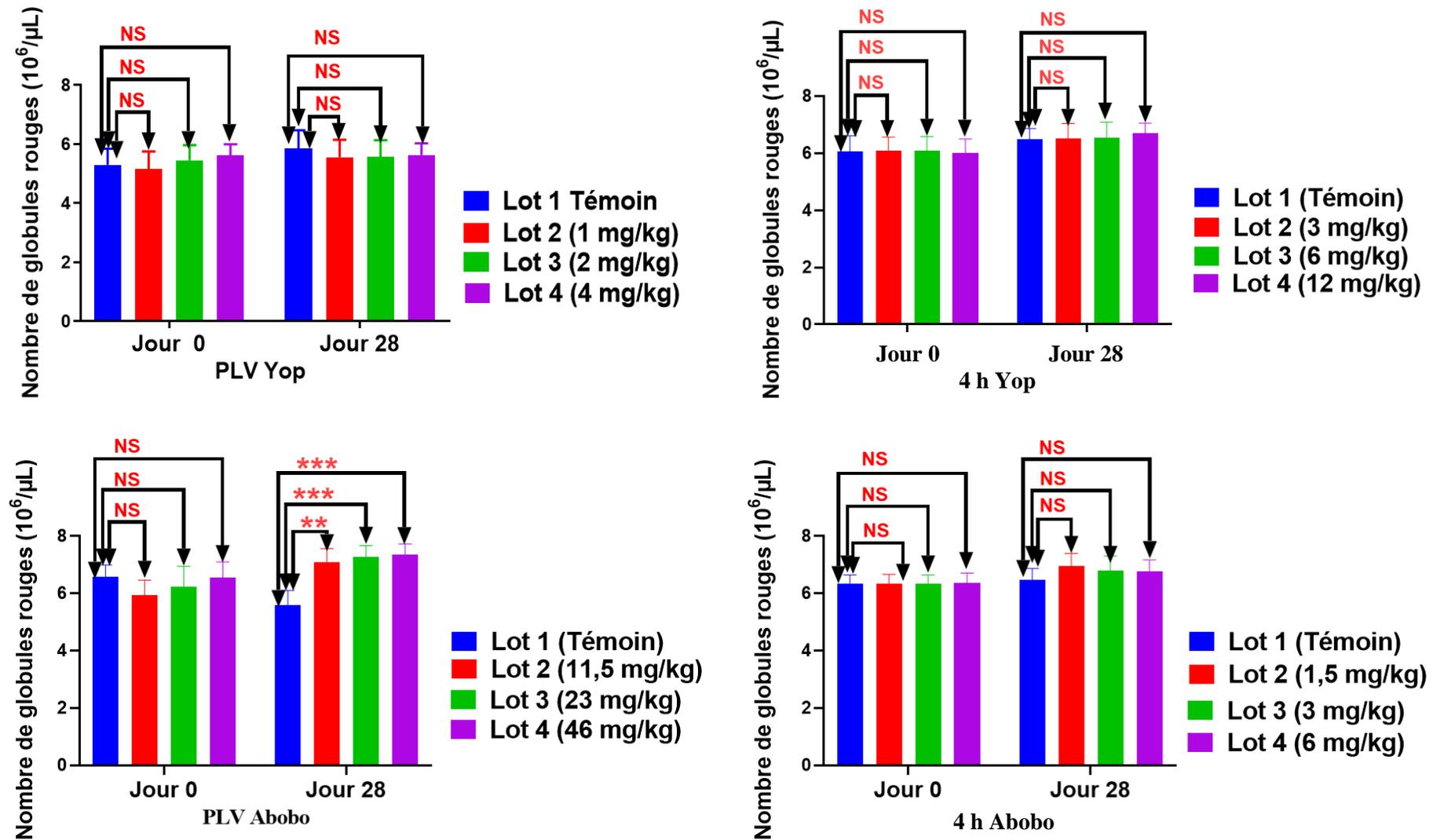


Figure 20: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le nombre de globule rouges

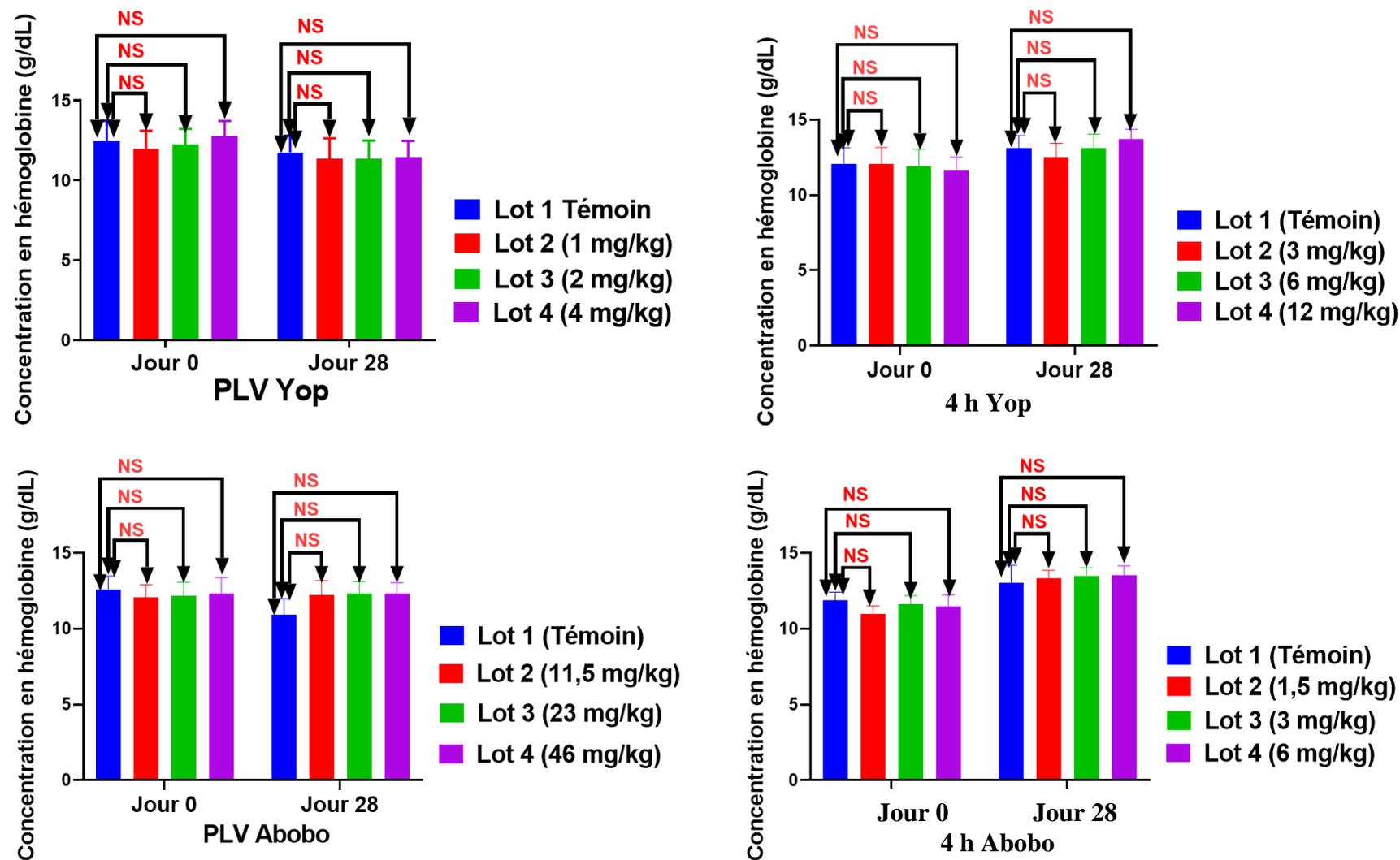


Figure 21: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur la concentration en hémoglobine

3.1.6.2.2.3. Effets des extractibles sur la variation du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)

Le volume globulaire moyen (VGM) obtenu au début (J0) et après 28 jours d'expérimentation (J28) est représenté par la figure 22. En début d'expérience (Jour 0), aucune variation significative du volume globulaire moyen n'a été notée entre les lots traités et leurs témoins respectifs à la fois pour les extraits secs des 4 breuvages alcoolisés (PLV Yopougon, 4 h Yopougon, PLV Abobo, 4 h Abobo). A l'issue des 28 jours de traitement, les tendances pour les extraits « PLV Yop », « 4h Yop » et « PLV Abobo » semblent être maintenues avec une différence non significative de ce paramètre entre les lots. Par contre, l'administration des extractibles aux doses de 1,5 mg/kg pc, 3 mg/kg pc et 6 mg/kg issus de « 4 h Abobo » a entraîné une baisse très significative du VGM comparativement au témoin.

La figure 23 présente les effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 h » de Yopougon et Abobo sur la CCMH.

Avant le début de l'expérimentation (J0), aucune modification significative de la CCMH n'a été notée entre les lots de l'expérimentation. Après 28 jours d'administration (J28), les teneurs CCMH des rats issus des lots traités aux extraits secs « PLV Yopougon », « 4 h Yop », et « PLV Abobo » n'ont pas montré des modifications significatives par rapport aux témoins. Par contre, l'extrait sec « 4 h Abobo » a provoqué une augmentation significative de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine à 6 mg/kg pc comparativement aux témoins.

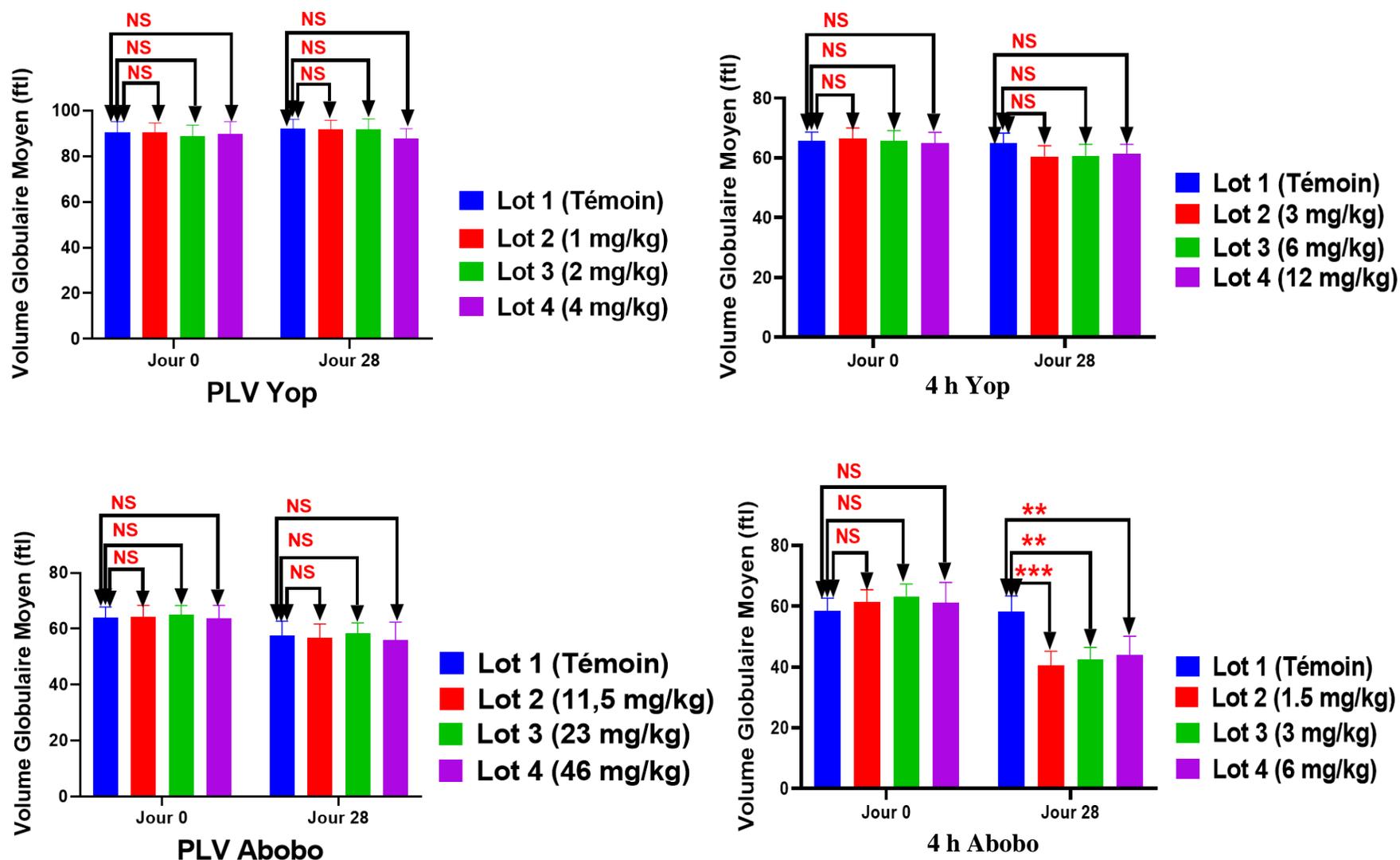


Figure 22 : Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur le Volume globulaire moyen.

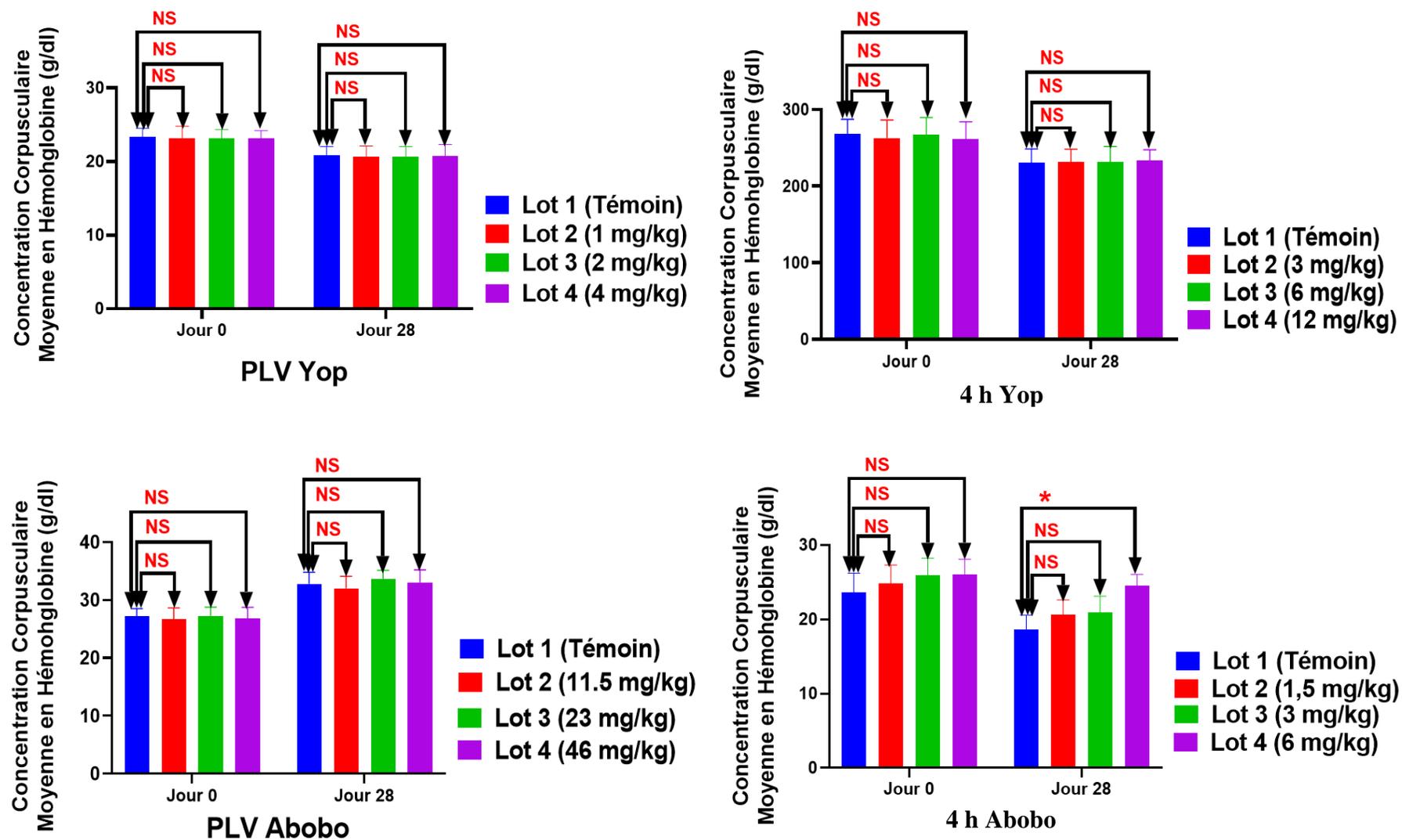


Figure 23: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur la CCMH

3.1.6.2.2.4. Effets des extractibles sur la variation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et de l'hématocrite (HTC)

L'effet de l'administration des extractibles issus des quatre breuvages alcoolisés sélectionnés sur la TCMH est traduite par la figure 24.

L'analyse de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) n'a révélé aucune différence significative chez tous les animaux au début de l'expérimentation (J0). Suite à une administration orale pendant 28 jours, aucune modification significative de ce paramètre n'a été détectée chez les rats ayant reçu les extractibles issus de « PLV Yopougon », « 4h Yop » et « PLV Abobo ». Cependant, une augmentation significative de la TCMH par rapport au lot témoin a été détectée chez les lots traités aux extractibles issus de « 4 h Abobo » aux doses de 3 mg/kg pc et 6 mg/kg pc.

La figure 25 traduit les effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur l'hématocrite.

Les résultats du dosage de l'hématocrite au début (J0) et à la fin de l'expérimentation (J28) chez tous les lots traités aux extraits « PLV Yopougon », « 4 h Yopougon » et « PLV Abobo » n'ont montré aucune variation significative entre les lots. Cependant, une augmentation très significative de l'hématocrite par rapport aux témoins a été détectée aux doses de 3 mg/kg pc et 6 mg/kg pc chez les animaux ayant reçu l'extrait « 4 h Abobo ».

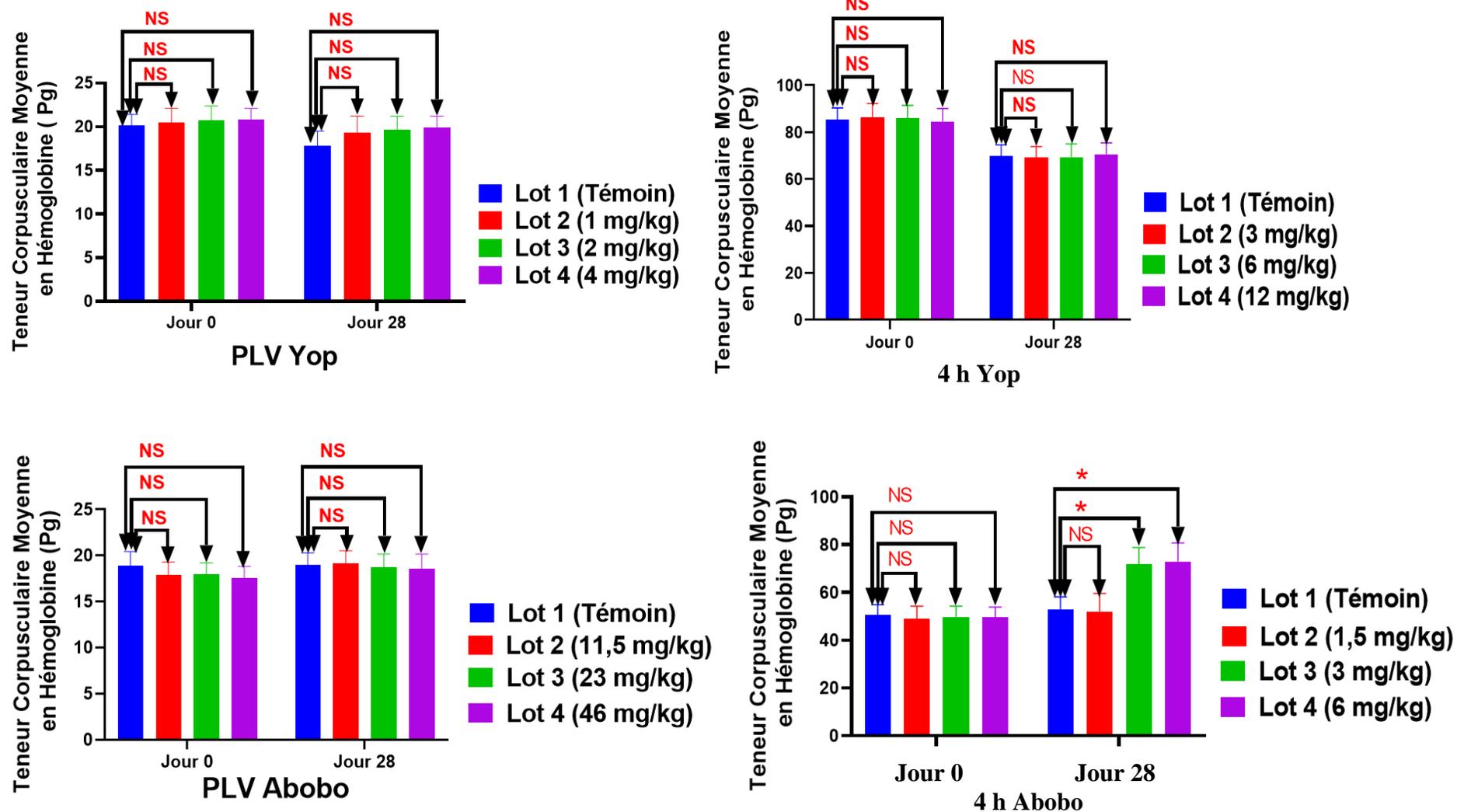


Figure 24: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur la TCMH

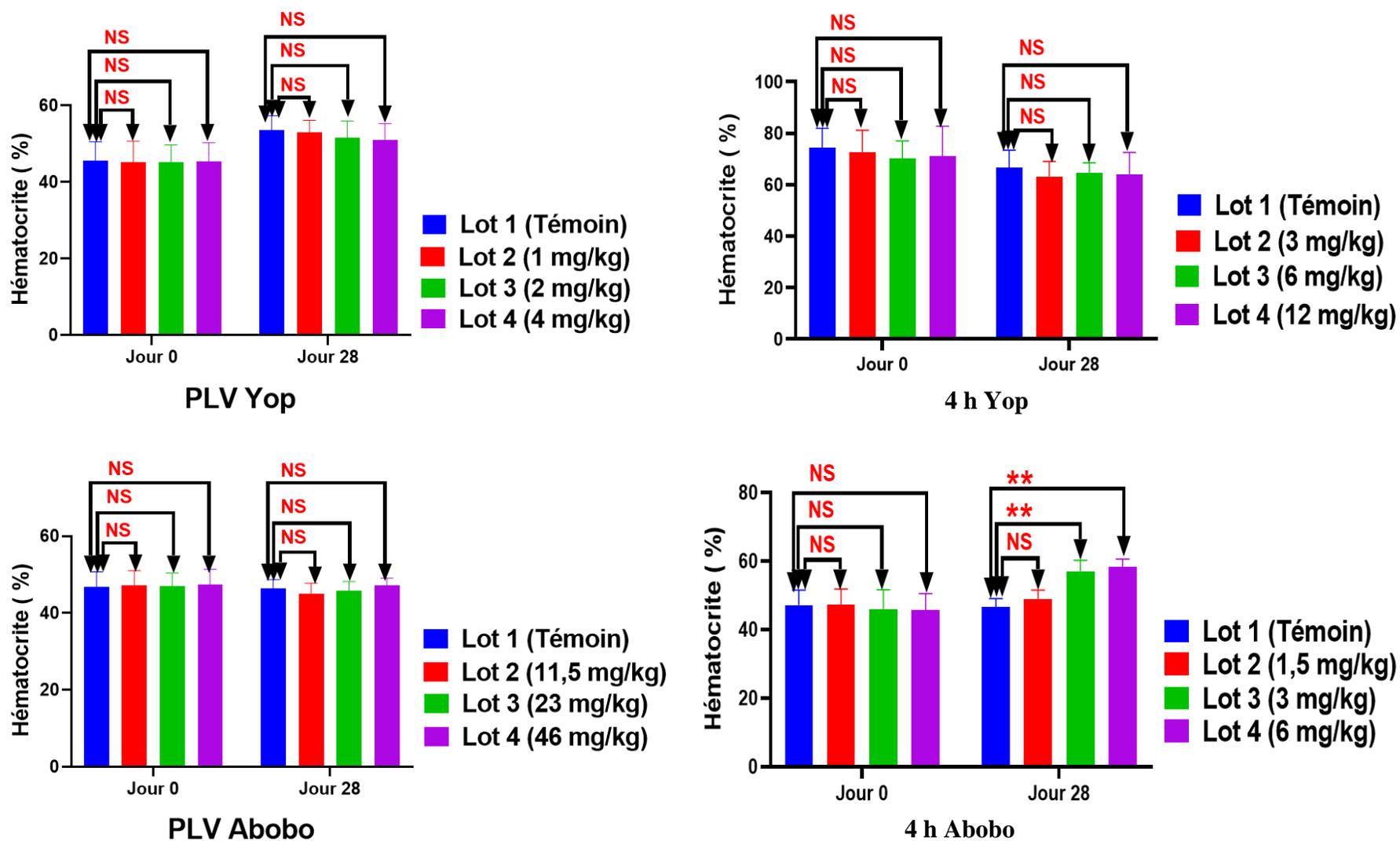


Figure 25: Effets de l'administration subaiguë des extraits secs « PLV » et « 4 heures » de Yopougon et Abobo sur l'hématocrite

3.1.6.2.3. Effets des extractibles issus des 4 breuvages sélectionnés sur la variation des paramètres biochimiques

3.1.6.2.3.1. Effets des extractibles issus de « PLV Yopougon » et « 4 h Yopougon » sur les paramètres biochimiques

Les variations des paramètres biochimiques dues aux extraits sec « PLV Yopougon » sont répertoriées dans le tableau XX. De manière générale, au début de l'expérimentation (J0) (avant l'administration de l'extrait), tous les lots n'ont présenté aucune perturbation biochimique significative des paramètres à savoir Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), créatinine (CREAT), UREE, cholestérol total (CHOL T), cholestérol HDL (CHOL HDL), cholestérol LDL (CHOL LDL), triglycérides (TRIGLY), glycémie (GLY) entre les différents lots expérimentaux.

Après 28 jours d'expérimentation, la plupart des paramètres n'ont également pas connu de modifications significatives chez les lots traités à l'extrait sec de PLV aux doses de 1 mg/kg pc, 2 mg/kg pc et 4 mg/kg pc. Toutefois, une modification significative de la concentration de TRIGLY a été observée à J28 au niveau du lot 4 traité avec l'extrait « PLV Yop » à 4 mg/kg pc. Cette modification se traduit par une augmentation à $1,65 \pm 0,07$ g/l de la concentration de ce paramètre comparativement au lot témoin pour lequel ce paramètre a été évalué à $1,38 \pm 0,05$ g/L. En outre, les concentrations 1 mg/kg pc et 2 mg/kg pc n'ont pas modifié le paramètre ci-dessus cité.

Le tableau XXI traduit les modifications des paramètres biochimiques avec l'extrait sec de « 4 h Yop ».

En début d'expérimentation (J0) (avant l'administration de l'extrait), les valeurs des différents paramètres biochimiques ne sont pas significativement différentes à celles des animaux du lot témoin. Cependant, après 28 jours d'expérimentation, des modifications de certains paramètres ont été observées au niveau des concentrations plasmatique de ASAT, de Chol HDL et de Chol LDL. Pour cet extrait, la dose de 3 mg/kg pc a entraîné une augmentation significative de ASAT et une diminution très significative de Chol HDL. La dose de 6 mg/kg pc de cet extrait a provoqué une augmentation significative des concentrations plasmatiques de ASAT et Chol LDL mais une diminution de celle de Chol HDL. Enfin, la dose de 12 mg/kg pc de cet extrait a augmenté très significativement les concentrations sériques de Chol LDL et de ASAT.

Tableau XX: Paramètres biochimiques PLV Yopougon

Paramètre	Jours	Lot 1 (Témoin)	Lot 2 (1 mg/kg)	Lot 3 (2 mg/kg)	Lot 4 (4 mg/kg)
ASAT (UI/L)	J0	172,8 ± 5,49	161,7 ± 5,423	154,3 ± 5,25	152,8 ± 5,432
	J28	86,72 ± 5,33	68,27 ± 6,02	82,15 ± 4,06	83,54 ± 4,86
ALAT (UI/L)	J0	235,9 ± 8,47	227,3 ± 8,72	222,1 ± 7,93	227,3 ± 7,26
	J28	243,8 ± 6,79	225,4 ± 6,03	226,6 ± 4,59	233,6 ± 5,13
PAL (UI/L)	J0	144,2 ± 5,70	149,2 ± 5,50	158,8 ± 5,70	162,1 ± 5,74
	J28	112,1 ± 3,55	121,0 ± 4,17	124,9 ± 3,25	123,9 ± 3,07
UREE (g/L)	J0	0,127 ± 0,002	0,129 ± 0,002	0,129 ± 0,002	0,131 ± 0,003
	J28	0,077 ± 0,005	0,075 ± 0,004	0,067 ± 0,005	0,063 ± 0,005
CREAT (mg/L)	J0	5,08 ± 0,08	5,17 ± 0,10	5,17 ± 0,10	5,25 ± 0,11
	J28	3,10 ± 0,21	3,02 ± 0,19	2,70 ± 0,17	2,53 ± 0,21
CHOL T (g/L)	J0	0,53 ± 0,03	0,49 ± 0,05	0,45 ± 0,04	0,418 ± 0,04
	J28	0,96 ± 0,06	1,03 ± 0,06	1,16 ± 0,08	1,16 ± 0,08
CHOL HD (g/L)	J0	0,38 ± 0,02	0,35 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,34 ± 0,01
	J28	0,24 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,29 ± 0,02	0,29 ± 0,03
CHOL LDL (g/L)	J0	0,152 ± 0,01	0,133 ± 0,01	0,145 ± 0,01	0,147 ± 0,01
	J28	0,45 ± 0,03	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03	0,54 ± 0,03
TRIGLY (g/L)	J0	1,47 ± 0,06	1,34 ± 0,07	1,30 ± 0,06	1,32 ± 0,06
	J28	1,38 ± 0,05	1,54 ± 0,06	1,53 ± 0,08	1,65 ± 0,07*
GLY (g/L)	J0	0,86 ± 0,05	0,84 ± 0,04	0,85 ± 0,04	0,84 ± 0,04
	J28	1,20 ± 0,06	1,17 ± 0,05	1,25 ± 0,03	1,26 ± 0,04

ASAT : Aspartate aminotransférase ; ALAT : Alanine aminotransférase, PAL : Phosphatase alcaline ; CREAT : Créatinine ; CHOL T : Cholestérol total ; CHOL HDL : Cholestérol HDL ; CHOL LDL : cholestérol LDL ; TRIGLY : Triglycérides, GLY :Glycémie ; HDL : High Density Lipoproteins ; LDL : Low Density Lipoprotein; * : significative ; ** : très significative ; *** : hautement significative

Tableau XXI: Paramètres biochimiques 4 heures Yopougon

Paramètres	Jours	Lot 1 (Témoin)	Lot 2 (3 mg/kg)	Lot 3 (6 mg/kg)	Lot 4 (12 mg/kg)
ASAT (UI/l)	J0	260,9 ± 9,33	260,8 ± 9,5	260,8 ± 9,19	260,8 ± 9,31
	J28	190,2 ± 7,98	225,8 ± 9,05*	244,3 ± 7,01**	246,4 ± 9,56**
ALAT (UI/l)	J0	112,7 ± 5,44	112,6 ± 5,66	115,2 ± 4,44	112,3 ± 6,02
	J28	134,8 ± 5,26	152,4 ± 5,02	153,2 ± 5,68	154,9 ± 6,08
PAL (UI/l)	J0	153,0 ± 9,72	153,5 ± 8,76	153,3 ± 9,95	154,1 ± 7,90
	J28	50,16 ± 2,5	49,87 ± 2,65	47,53 ± 2,54	46,55 ± 2,21
UREE (g/l)	J0	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01
	J28	0,27 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,24 ± 0,01
CREAT (mg/l)	J0	8,37 ± 0,44	8,36 ± 0,50	8,35 ± 0,49	8,35 ± 0,42
	J28	10,65 ± 0,38	9,9 ± 0,59	9,78 ± 0,67	9,75 ± 0,72
CHOL T (g/l)	J0	1,12 ± 0,05	1,13 ± 0,06	1,13 ± 0,06	1,13 ± 0,05
	J28	1,07 ± 0,04	1,11 ± 0,04	1,16 ± 0,05	1,21 ± 0,05
CHOL HDL (g/l)	J0	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01
	J28	0,10 ± 0,005	0,06 ± 0,005***	0,08 ± 0,004*	0,09 ± 0,004
CHOL LDL (g/l)	J0	0,58 ± 0,03	0,59 ± 0,03	0,59 ± 0,03	0,58 ± 0,03
	J28	0,64 ± 0,03	0,74 ± 0,03	0,77 ± 0,03*	0,86 ± 0,03**
TRIGLY (g/l)	J0	1,65 ± 0,09	1,65 ± 0,09	1,65 ± 0,08	1,66 ± 0,08
	J28	1,54 ± 0,06	1,51 ± 0,07	1,31 ± 0,05	1,31 ± 0,06
GLY (g/l)	J0	0,80 ± 0,05	0,87 ± 0,06	0,83 ± 0,07	0,83 ± 0,08
	J28	1,45 ± 0,06	1,29 ± 0,08	1,28 ± 0,06	1,27 ± 0,07

ASAT : Aspartate aminotransférase ; ALAT : Alanine aminotransférase, PAL : Phosphatase alcaline ; CREAT : Créatinine ; CHOL T : Cholestérol total ; CHOL HDL : Cholestérol HDL ; CHOL LDL : cholestérol LDL ; TRIGLY : Triglycérides, GLY : Glycémie ; HDL : High Density Lipoproteins ; LDL : Low Density Lipoprotein ; * : significative ; ** : très significative ; *** : hautement significative

3.1.6.2.3.2. Effets des extractibles issus de « PLV Abobo » et « 4 h Abobo » sur les paramètres biochimiques

Les données relatives aux effets de l'extrait sec « PLV Abobo » sur les paramètres biochimiques sont consignées dans le tableau XXII.

Après administration de l'extrait sec de « PLV Abobo », des modifications ont été observées à J28 au niveau des différents lots traités aux concentrations 11,5 mg/kg pc, 23 mg/kg pc et 46 mg/kg pc. Ces modifications significatives ont été observées chez les rats du lot 2 traités à 11,5 mg/kg pc par une augmentation des concentrations sériques de ASAT et une diminution de celles de l'aspartate alanine aminotransférase (ALAT) et de la phosphatase alcaline (PAL). Ces perturbations sont également apparues chez les rats du lot 3 traités à 23 mg/kg pc par une augmentation des teneurs de l' aspartate aminotransférase (ASAT), UREE et la créatinine (CREAT) ; mais une diminution des concentrations de ALAT, PAL et la glycémie (GLY). Au niveau des rats du lot 4 traités par 46 mg/kg pc, les modifications significatives ont concerné 8 paramètres sur 10 analysés. Elles se traduisent par une augmentation des concentrations plasmatiques de ASAT, UREE, CREAT et du cholestérol HDL (Chol HDL) et une diminution de celles de ALAT, PAL, triglycéride (TRIGLY) et GLY.

Les variations des paramètres biochimiques avec l'extrait sec « 4 h Abobo » sont présentés dans Tableau XXIII.

A J28, en comparaison avec le lot témoin, l'extrait « 4 h Abobo » a induit d'importantes modifications chez les rats traités aux doses de 1,5 mg/kg pc, 3 mg/kg pc et 6 mg/kg pc. Avec, la dose de 1,5 mg/kg pc, la teneur de ASAT et la GLY ont augmenté tandis que la teneur de Chol HDL a diminué. La dose de 3 mg/kg pc de cet extrait a augmenté les concentrations de ASAT, PAL, de Chol T, Chol LDL et la glycémie ; mais cette dose a baissé la teneur de Chol HDL. Enfin cet extrait à la dose de 6 mg/kg pc a entraîné une augmentation très significative de la glycémie et des concentrations sériques de ASAT, ALAT, PAL, Chol T, Chol LDL, TRIGLY.

Tableau XXII: Paramètre biochimique « PLV Abobo »

Paramètres	Jours	Lot 1 (Témoin)	Lot 2 (11,5 mg/kg)	Lot 3 (23 mg/kg)	Lot 4 (46 mg/kg)
ASAT (UI/l)	J0	285,3 ± 8,71	283,8 ± 7,61	282,2 ± 11,02	282,5 ± 9,56
	J28	228,7 ± 6,24	291,3 ± 9,91*	291,9 ± 10,35*	282,4 ± 11,12*
ALAT (UI/l)	J0	113,6 ± 3,61	114,7 ± 3,92	114,4 ± 3,29	114,9 ± 2,83
	J28	133,2 ± 3,18	119,5 ± 4,46*	119,9 ± 4,08*	118,3 ± 3,70*
PAL (UI/l)	J0	60,67 ± 2,20	58,83 ± 1,96	60,79 ± 1,74	60,62 ± 2,16
	J28	8,02 ± 0,21	6,387 ± 0,26**	5,33 ± 0,26***	4,97 ± 0,22***
UREE (g/l)	J0	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01
	J28	0,17 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,26 ± 0,01***	0,26 ± 0,01***
CREAT (mg/l)	J0	8,45 ± 0,24	8,35 ± 0,30	8,20 ± 0,25	8,22 ± 0,24
	J28	6,8 ± 0,46	7,92 ± 0,43	10,43 ± 0,44***	10,42 ± 0,49***
CHOL T (g/l)	J0	1,19 ± 0,05	1,17 ± 0,050	1,172 ± 0,05	1,170 ± 0,049
	J28	0,59 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,60 ± 0,03	0,63 ± 0,02
CHOL HDL (g/l)	J0	0,44 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,45 ± 0,01
	J28	0,24 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,28 ± 0,01*
CHOL LDL (g/l)	J0	0,57 ± 0,03	0,56 ± 0,03	0,56 ± 0,03	0,55 ± 0,02
	J28	0,15 ± 0,1	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,18 ± 0,01
TRIGLY (g/l)	J0	0,81 ± 0,02	0,79 ± 0,03	0,79 ± 0,03	0,79 ± 0,03
	J28	1,11 ± 0,04	1,10 ± 0,04	1,09 ± 0,04	0,95 ± 0,04*
GLY (g/l)	J0	0,91 ± 0,04	0,89 ± 0,03	0,90 ± 0,04	0,91 ± 0,04
	J28	1,44 ± 0,06	1,38 ± 0,05	1,04 ± 0,06***	1,03 ± 0,06***

ASAT : Aspartate aminotransférase ; ALAT : Alanine aminotransférase, PAL : Phosphatase alcaline ; CREAT : Créatinine ; CHOL T : Cholestérol total ; CHOL HDL : Cholestérol HDL ; CHOL LDL : cholestérol LDL ; TRIGLY : Triglycérides, GLY : Glycémie ; HDL : High Density Lipoproteins ; LDL : Low Density Lipoprotein ; * : significative ; ** : très significative ; *** : hautement significative

Tableau XXIII: Paramètres biochimiques « 4h Abobo »

Paramètres	Jours	Lot 1 (Témoin)	Lot 2 (1,5 mg/kg)	Lot 3 (3 mg/kg)	Lot 4 (6 mg/kg)
ASAT (UI/l)	J0	248,8 ± 6,58	249,6 ± 8,48	249,7 ± 9,91	250,2 ± 9,06
	J28	190,2 ± 6,88	239,1 ± 5,56**	249,3 ± 7,72***	249,7 ± 8,08***
ALAT (UI/l)	J0	127,7 ± 4,46	127,8 ± 5,53	127,8 ± 4,69	126,7 ± 5,39
	J28	134,8 ± 4,99	153,2 ± 5,26	153,7 ± 6,16	160,8 ± 5,19*
PAL (UI/l)	J0	203,0 ± 7,51	203,9 ± 9,96	204,2 ± 8,58	204,9 ± 6,37
	J28	130,6 ± 6,69	138,7 ± 5,46	186,5 ± 7,22***	190,1 ± 6,94***
UREE (g/l)	J0	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,19 ± 0,01
	J28	0,26 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,23 ± 0,01
CREAT (mg/l)	J0	8,07 ± 0,29	7,83 ± 0,32	7,75 ± 0,29	7,28 ± 0,28
	J28	10,65 ± 0,29	10,38 ± 0,34	10,30 ± 0,39	9,45 ± 0,46
Chol T (g/l)	J0	1,20 ± 0,03	1,18 ± 0,05	1,17 ± 0,04	1,17 ± 0,04
	J28	1,075 ± 0,04	1,083 ± 0,04	1,328 ± 0,04**	1,348 ± 0,03**
Chol HDL (g/l)	J0	0,19 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,17 ± 0,01
	J28	0,10 ± 0,005	0,07 ± 0,004**	0,08 ± 0,005*	0,10 ± 0,004
Chol LDL (g/l)	J0	1,06 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,06	1,03 ± 0,06
	J28	0,87 ± 0,05	0,84 ± 0,05	1,13 ± 0,03**	1,13 ± 0,04**
Trigly(g/l)	J0	1,55 ± 0,06	1,51 ± 0,05	1,51 ± 0,05	1,52 ± 0,07
	J28	1,54 ± 0,06	1,56 ± 0,04	1,56 ± 0,05	1,90 ± 0,07**
Gly(g/l)	J0	0,85 ± 0,03	0,85 ± 0,03	0,85 ± 0,03	0,84 ± 0,02
	J28	1,45 ± 0,10	2,85 ± 0,10***	2,86 ± 0,12***	2,88 ± 0,14***

ASAT : Aspartate aminotransférase ; ALAT : Alanine aminotransférase, PAL : Phosphatase alcaline ; CREAT : Créatinine ; CHOL T : Cholestérol total ; CHOL HDL : Cholestérol HDL ; CHOL LDL : cholestérol LDL ; TRIGLY : Triglycérides, GLY :Glycémie ; HDL : High Density Lipoproteins ; LDL : Low Density Lipoprotein; * : significative ; ** : très significative ; *** : hautement significative

3.1.6.2.4. Effets de l'administration des extractibles sur le poids relatif des organes

Le tableau XXIV présente les données sur les poids relatifs des organes isolés chez les rats expérimentaux à l'issue de l'étude de toxicité subaigüe avec les extraits « PLV » et « 4 h ».

L'administration des extractibles issus de « PLV Abobo », « PLV Yop », « 4 h Abobo » et « 4 h Yop » n'ont pas engendré de modifications significatives des poids relatifs des reins et du foie des rats traités par rapport à ceux des animaux du lot témoin.

Tableau XXIV: Poids relatifs des organes isolés des rats expérimentaux de l'étude de toxicité subaigüe

	Lots	Poids relatifs du rein	Poids relatifs du foie
PLV Yop	Lot 1 : (Témoin)	0,720 ± 0,045	4,567 ± 0,123
	Lot 2 : (1 mg/kg)	0,775 ± 0,116	4,141 ± 0,436
	Lot 3 : (2 mg/kg)	0,703 ± 0,018	3,711 ± 0,106
	Lot 4 : (4 mg/kg)	0,694 ± 0,026	3,899 ± 0,132
4 h Yop	Lot 1 : (Témoin)	0,804 ± 0,05	4,481 ± 0,17
	Lot 2 : (3 mg/kg)	0,775 ± 0,03	4,506 ± 0,22
	Lot 3 : (6 mg/kg)	0,880 ± 0,05	4,945 ± 0,15
	Lot 4 : (12 mg/kg)	0,939 ± 0,04	4,572 ± 0,21
PLV Abobo	Lot 1 : (Témoin)	1,065 ± 0,047	5,082 ± 0,18
	Lot 2 : (11,5 mg/kg)	1,011 ± 0,031	5,024 ± 0,27
	Lot 3 : (23 mg/kg)	1,001 ± 0,033	4,713 ± 0,25
	Lot 4 : (46 mg/kg)	1,096 ± 0,041	5,555 ± 0,29
4 h Abobo	Lot 1 : (Témoin)	0,669 ± 0,02	3,851 ± 0,15
	Lot 2 : (1,5 mg/kg)	0,684 ± 0,02	3,769 ± 0,16
	Lot 3 : (3 mg/kg)	0,645 ± 0,02	3,735 ± 0,15
	Lot 4 : (6 mg/kg)	0,588 ± 0,02	3,880 ± 0,13

3.1.6.2.5. Analyses histologiques

3.1.6.2.5.1. Effet de l'extrait sec de « PLV YOP » et « 4 h YOP » sur les tissus du foie et du rein

Les figures 26 et 27 présentent respectivement des microphotographies des sections du foie et du rein des rats (Témoin et traités). L'analyse histopathologique des sections du rein des rats traités avec « PLV Yopougon » et « 4 h Yopougon » n'a révélé aucune anomalie morphologique. Au niveau du foie, seule une hyperchromatose a été observée chez les animaux traités aux extractibles issus de « PLV Yopougon » et « 4 h Yopougon » aux doses de 4 mg/kg pc et 12 mg/kg pc respectivement.

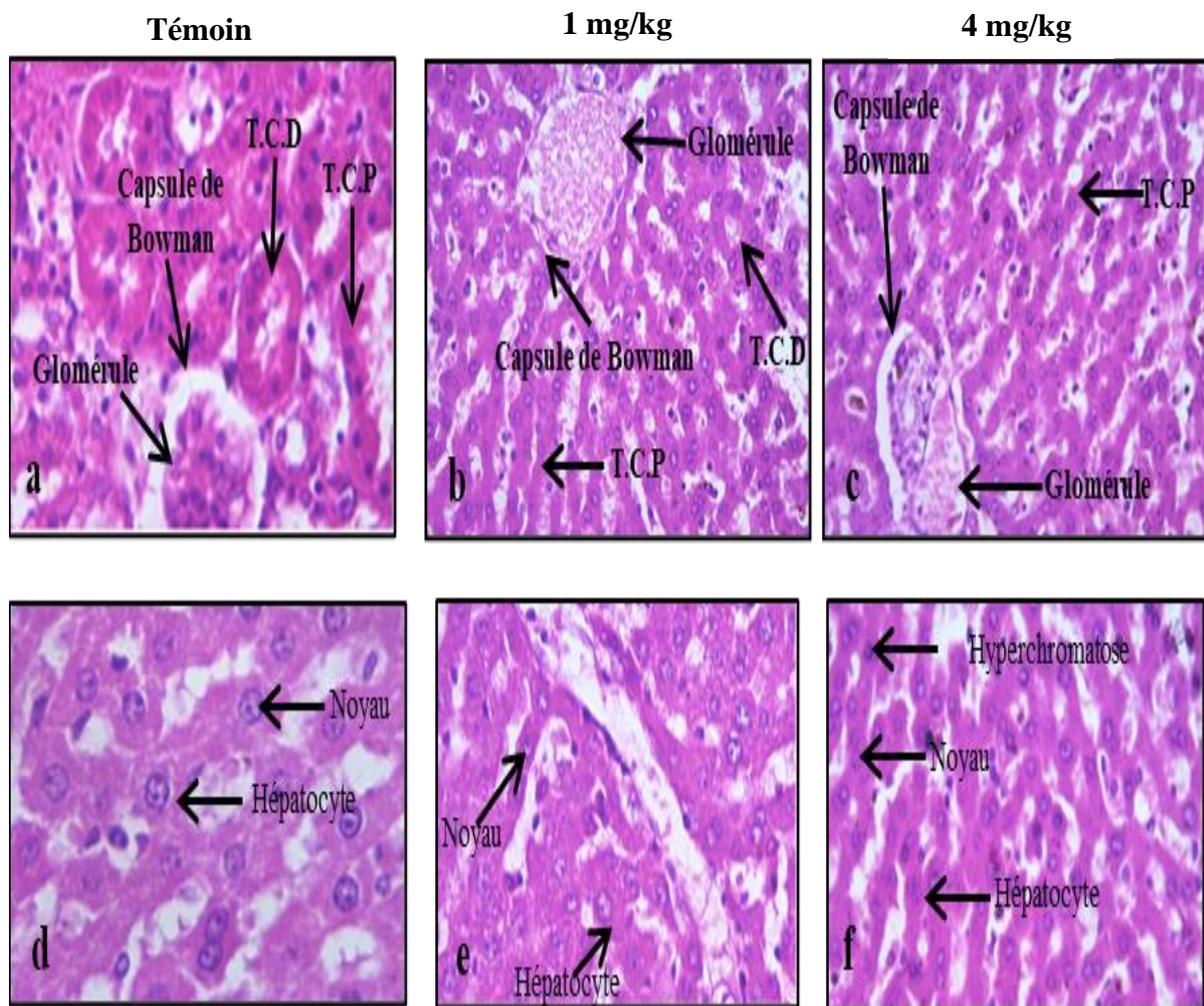


Figure 26: Microphotographies à J28 de la section du rein (a, b, c) et du foie (d, e, f) réalisées chez les rats témoins et traités avec l'extrait « PLV Yopougon »

a et d) Contrôles normaux ; b et e) Lot traités à 1 mg/kg pc ; c et f) Lot traité à 4 mg/kg p.c. M.O : G x400.

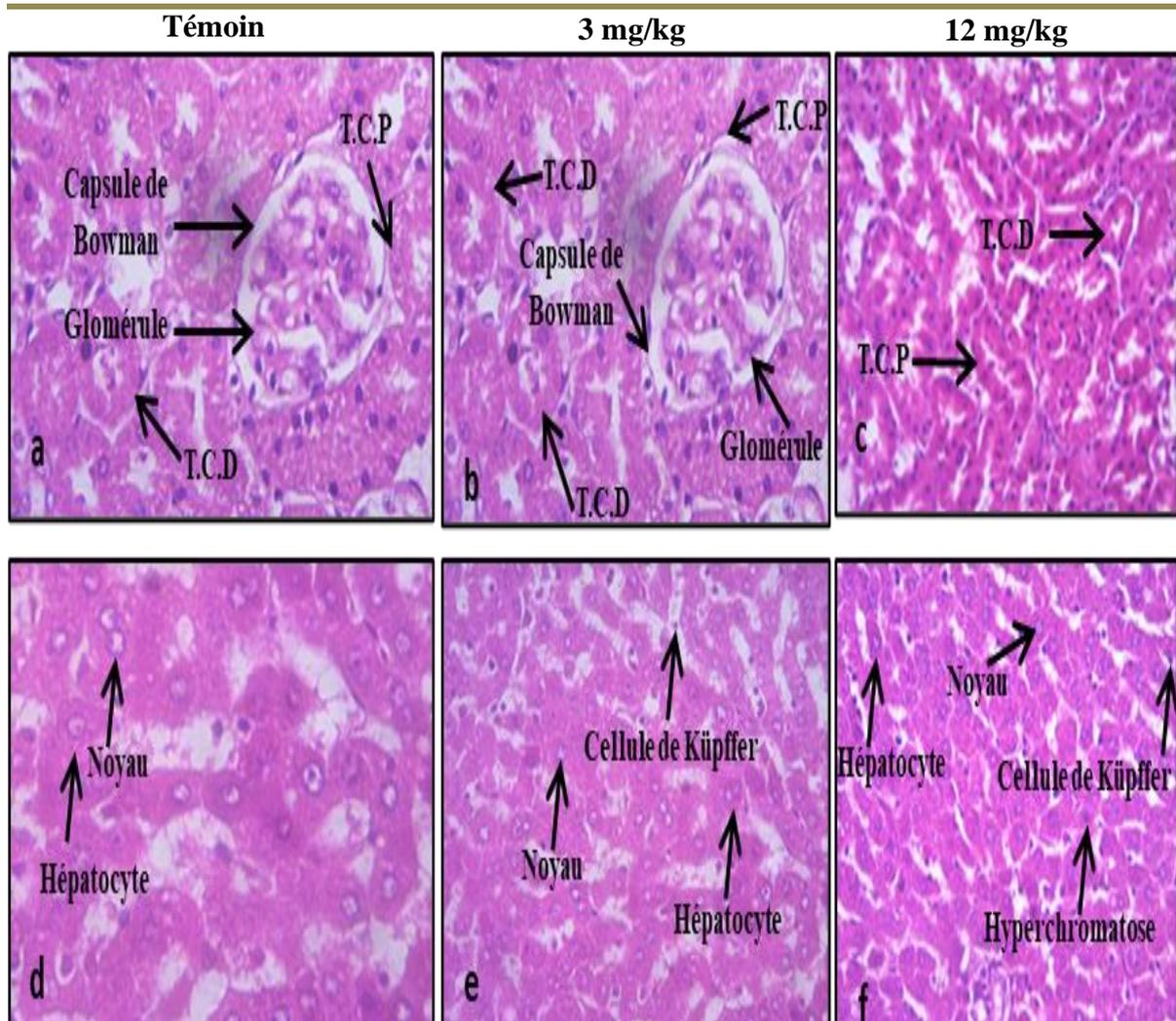


Figure 27: Microphotographies à J28 de la section du rein (a, b, c) et du foie (d, e, f) réalisées chez les rats témoins et traités avec l'extrait « 4 h Yopougon » pendant 28 jours

, a et d) Contrôles normaux ; b et e) Lot traité à 3 mg/kg pc ; c et f) Lot traité à 12 mg/kg p.c. M.O : G x400.

3.1.6.2.5.2. Effets des extraits secs de « PLV Abobo » et « 4 h Abobo » sur les tissus du foie et du rein

Les microphotographies des coupes histologiques du foie et du rein pour les rats traités aux extraits « PLV Abobo » et « 4 h Abobo » sont présentées par les figures 28 et 29. L'administration des extractibles issus de « PLV Abobo » et « 4 h Abobo » n'a provoqué aucune altération des glomérules et des cellules hépatiques des rats ayant reçu « PLV Abobo ». Cependant, une hyperchromatose a été observée au niveau des hépatocytes des animaux traités aux doses de 1,5mg/kg pc et 6 mg/kg pc. de « 4 h Abobo ».

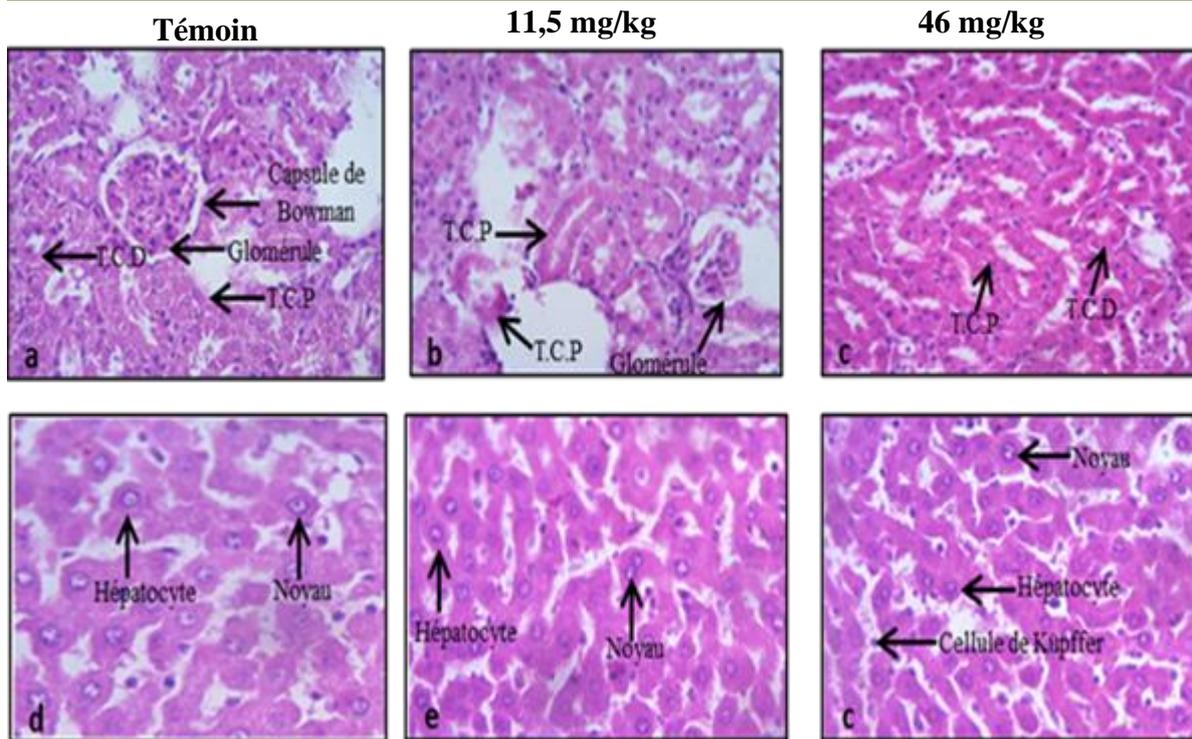


Figure 28: Microphotographies à J28 de la section du rein (a, b, c) et du foie (d, e, f) réalisées chez les rats témoins et traités avec l'extrait « PLV Abobo »

a et d) Contrôles normaux ; b et e) Lot traité à 11,5 mg/kg pc ; c et f) Lot traité à 46 mg/kg p.c. M.O : G x400.

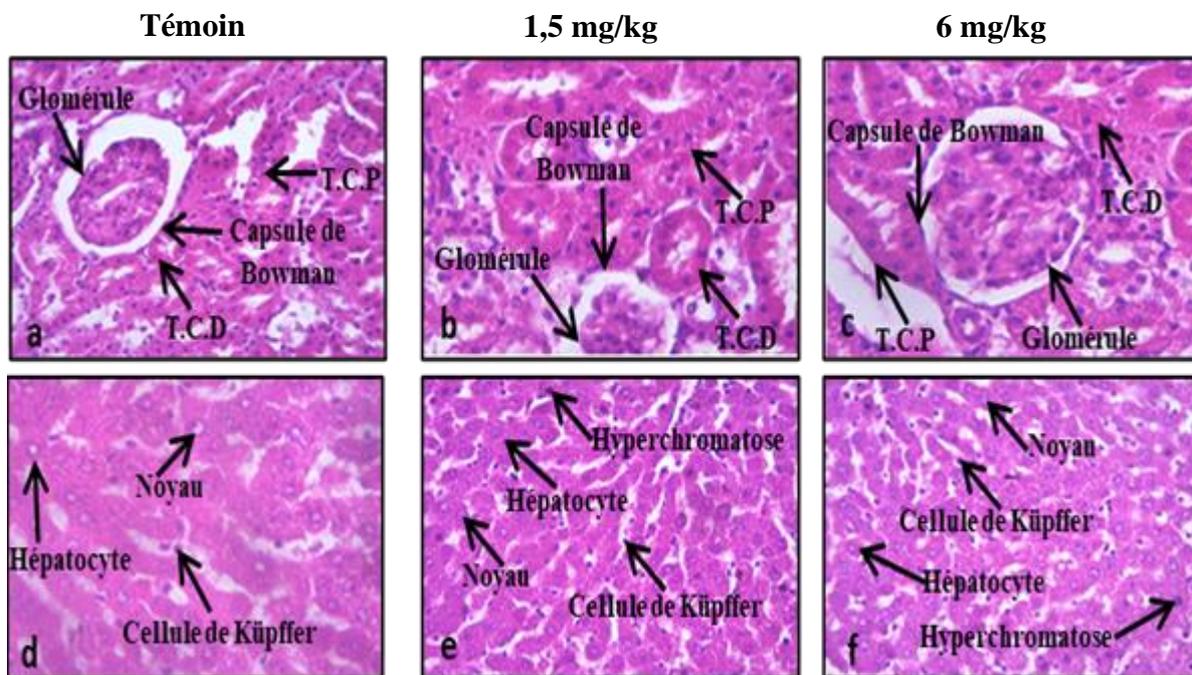


Figure 29: Microphotographies à J28 de la section du rein (a, b, c) et du foie (d, e, f) réalisées chez les rats témoins et traités avec l'extrait de « 4 h Abobo »,

a et d) Contrôle normaux ; b et e) Lot traité à 1,5 mg/kg pc ; c et f) Lots traité à 6 mg/kg p.c. M.O : G x400.
T.C.D : Turbe Contourné Distal ; T.C.P : Tube Contourné Proximale

3.2. Discussion

Cette étude avait pour objectif général de contribuer à garantir la sécurité sur la consommation des mixtures alcoolisées vendues dans des bistrot de quartier. La réalisation de cette étude a nécessité une enquête de consommation, suivit des tests d'innocuités.

Au niveau de l'enquête de consommation

L'enquête de consommation réalisée a révélé une forte prévalence de la fréquentation masculine dans les bistrot visités. La proportion de fréquentation a été établie à 90 % pour les hommes contre 10 % pour les femmes. Ces résultats corroborent ceux de Kouassi *et al.* (2023) sur une enquête réalisée dans le district d'Abidjan au sujet de la consommation de macérats alcoolisés. Dans cette enquête, ces auteurs démontrent que la consommation d'alcool est plus élevée chez les hommes (97,29 %) que les femmes (2,7 %). De plus, plusieurs études antérieures sur la consommation de macérats alcoolisés de plantes en Côte d'Ivoire, en Ethiopie et en France ont également mis en évidence cette tendance (INSERM, 2003 ; Ban *et al.*, 2019 ; Bouatenin *et al.*, 2021). Le faible taux de fréquentation des « bistrot » et de la consommation d'alcool par les femmes pourraient s'expliquer par leur vulnérabilité accrue aux effets néfastes de l'alcool. Mais aussi, du fait qu'en général, dans les sociétés traditionnelles Africaines, les femmes sont moins enclin à consommer ces liqueurs locaux (Teshome *et al.*, 2017 ; Bouatenin *et al.*, 2021).

Les boissons alcoolisées sont plus consommées par les jeunes et les adultes de [18-30 ans] et de [30-50 ans]. Cette forte consommation pourrait être attribuée à plusieurs facteurs tels que le chômage pour certains, et par leur prix abordable de 100 FCFA pour 62,5 mL (Camara *et al.*, 2004).

La forte prévalence de la consommation de l'alcool par des élèves et étudiants pourrait être due à un effet de mode ou la recherche de nouvelles sensations. Ces jeunes n'hésitent pas ainsi à dépenser l'argent dont ils disposent dans l'alcool (Camara *et al.*, 2004 ; Pekani *et al.*, 2008). Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Pékani *et al.* (2008) au cours d'une enquête sur la consommation de boisson alcoolique en Côte d'Ivoire. Dans cette enquête, ces auteurs ont noté une consommation régulière plus élevée chez les étudiants.

Par ailleurs, l'enquête souligne que les célibataires sont les plus grands consommateurs de ces mixtures, suivis par les personnes mariées. Ces observations pourraient s'expliquer par le fait que la vie solitaire des célibataires les poussent souvent à fréquenter les « cabarets » où la vie est plus animée et plus détendue. Chez les mariés, la gestion de multiples problèmes, tels que les sollicitations fréquentes de la famille élargie, les soucis

quotidiens ainsi que les défis de la vie conjugale peuvent conduire à une consommation accrue d'alcool pour alléger ces fardeaux (Yeo-Tenena *et al.*, 2007).

En outre, les raisons de santé évoquées par les consommateurs des communes d'Abobo et de Yopougon pourraient être justifiées par les vertus thérapeutiques attribuées à ces boissons qui contiennent des plantes médicinales. En effet, ces mixtures alcoolisées sont connues en médecine traditionnelle et sont préparées pour traiter diverses affections. Elles sont utilisées comme remèdes curatifs. En Côte d'Ivoire, les mixtures alcoolisées les plus populaires visent à améliorer la vigueur sexuelle masculine et sont beaucoup consommées même en absence de pathologie (Djah, 2018).

L'enquête de consommation a permis d'identifier 15 types de breuvages alcoolisés dans les communes visitées. La différence au niveau de la composition des mixtures alcoolisées ayant la même dénomination pourrait s'expliquer par le fait que ces dénominations fassent référence à l'effet recherché. Ainsi la dénomination « 4 heures », « déchiré caleçon » et « garçon » évoque un effet aphrodisiaque. La dénomination « Plaie de ventre » évoque un effet contre les troubles digestifs (Kouassi, 2015 ; Kouassi *et al.*, 2023).

Les mixtures alcoolisées « Plaies de ventre » et « 4 heures » sont les plus prisées par les consommateurs des bistros visités dans les communes enquêtées dans cette étude. Ce même constat a été fait par Kouassi *et al.* en (2023) au cours d'une enquête sur la consommation de macérât alcoolisé dans le district d'Abidjan. Dans cette enquête, ces auteurs ont noté une forte consommation pour les macérâts nommés « 4 heures » dans les communes d'Abobo, Koumassi et Yopougon avec des pourcentages respectifs de 93 %, 72 %, 91 %. La préférence accordée à ces mixtures (« Plaies de ventre » et « 4 heures ») pourrait être due au fait que les consommateurs de ces communes enquêtées sont de classe sociale moyenne, sont confrontés à des problèmes de santé tels que des troubles gastro-intestinaux et érectiles. En effet, plusieurs plantes entrant dans la composition de ces boissons alcoolisées sont utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses affections telles que les troubles gastriques, l'anorexie et le dysfonctionnement érectile (Kouassi, 2015).

Parmi ces plantes figurent *Xylopiya aethiopica* (Dunal) A, et *Khaya senegalensis* (Desv.) A.Juss qui sont utilisées dans le traitement des troubles gastriques. *Xylopiya aethiopica* et *Uvaria afzelii* sont quant à elles utilisées respectivement comme apéritif et comme aphrodisiaque (Kouassi, 2015). Les propriétés thérapeutiques attribuées à ces mixtures alcoolisées pourraient être dues à la présence dans les plantes des composés bioactives.

A la fin de l'enquête, les quatre (4) mixtures alcoolisées les plus consommées dans les deux communes avec les meilleurs pourcentages de préférences ont été sélectionnés pour les

tests. Il s'agit des mixtures alcoolisées de « PLV Yop » Bistrot B1Y, « 4 h Yopougon » Bistrot B1Y, « PLV Abobo » Bistrot 1A et « 4h Yopougon » Bistrot B4A.

Au niveau de la composition phytochimique

Le screening phytochimique des extraits secs (ou extractibles) issus des mixtures alcoolisées sélectionnées a permis de mettre en évidence la présence des groupes chimiques dans les mixtures étudiées.

Ainsi, plusieurs composés à savoir des flavonoïdes, des polyphénols, des saponosides, des stérols et des Terpènes ont été retrouvés dans les extractibles issus de « PLV Yopougon » (mixture composée de 6 espèces végétales). Ces phyto composés ont été également retrouvés dans les extraits secs de d'autres espèces végétales présentes dans cette mixture alcoolisée étudiée. En effet, à l'exception des alcaloïdes absents de notre extrait, les travaux de Effe (2018) ont montré la présence de polyphénols, saponosides, de flavonoïdes dans un extrait méthanolique de *Alchornea cordifolia*. Les alcaloïdes ont été également détectés par Koudoro *et al.* (2018) et Bayiha (2011) dans des extraits aqueux de *Piper guineense*, *Aframomum melegueta* et de *Kaya senegalensis* alors que la présente étude note une absence de ce composé. L'absence d'alcaloïdes dans les extraits « PLV Yopougon » pourrait être en partie expliquée par la différence de solvants utilisés, les facteurs climatiques et édaphiques (Lee *et al.*, 2003).

Dans les extraits de « PLV Abobo » à base de *Ficus ovata*, les polyphénols, les flavonoïdes, les stérols et les terpènes ont été révélés par la méthode de coloration, alors que la CCM a révélé la présence de quinones et de Tanins. Kuete *et al.* (2009) ont également noté qu'un extrait méthanolique de l'écorce de la tige de cette même espèce récoltée au Cameroun contenait des composés phénoliques, des flavonoïdes et des terpenoïdes.

Les polyphénols, les flavonoïdes et les stérols présents dans les extractibles issus de « PLV Yopougon » et « PLV Abobo », sont des composés connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques naturelles (Parc *et al.*, 2008 ; Hossain, 2013). Les terpènes présents dans ces extractibles sont connus pour avoir des propriétés antibiotiques et pourraient intervenir dans le traitement des plaies (Petchayo, 2022). La présence de ces composés dans les mixtures alcoolisées « PLV Yopougon » et de « PLV Abobo » pourrait expliquer les propriétés thérapeutiques qui leurs sont accordées.

La recherche des groupes chimiques dans les breuvages appelés « 4 h » a permis de noter que le nombre de groupes chimiques détectés dans l'extrait sec de « 4 h Abobo » constitué de *Uvaria afzelii* (Tanins, quinones, flavonoïdes, saponosides, stérols, polyphénols

et terpènes) est plus élevé que celui de « 4 h Yopougon » qui est une mixture constituée de *Uvaria afzelii* et de *Picralima nitida* (alcaloïdes, flavonoïdes, stérols, polyphénols et terpènes). Ces résultats sur l'extrait « 4 h Abobo » sont pareils à ceux de Temitope *et al.* (2014) qui ont détecté la présence de tanins, de saponoside dans un extrait méthanolique de l'écorce de la racine *Uvaria afzelii* au Nigéria. Ces mêmes auteurs ont noté la présence d'alcaloïdes alors que l'extrait « 4h Abobo » constitué de cette même espèce n'en contient pas. Cette différence pourrait être due à la différence de solvants utilisés, aux conditions édaphiques et climatiques (Lee *et al.*, 2003). Les résultats sur l'extrait « 4 h Yopougon » constitué de *Uvaria afzelii* et *Picralima nitida* sont également en accord avec ceux de Temitope *et al.* (2014). Par contre, ces résultats diffèrent de l'étude phytochimique menée par Iroegbu & Nkere en (2005) qui ont révélé la présence de tanins et de saponines dans un extrait alcoolique d'écorce de la tige de *Picralima nitida* alors que « 4 h Yopougon » n'en contient pas. L'absence de ces composés dans l'extrait « 4h Yopougon » pourrait se justifier par plusieurs facteurs à savoir : l'association *Picralima nitida* et *Uvaria afzelii*, la période de récolte des espèces, les conditions pédologiques et pédoclimatiques.

Les propriétés aphrodisiaques attribuées à ces boissons alcoolisées dénommées « 4 h » pourraient s'expliquer par la présence des polyphénols, des terpènes et des saponosides. En effet, les polyphénols sont réputés pour leur effet sur le renforcement des vaisseaux sanguins, tandis que les terpènes et les saponosides sont associés à l'amélioration de la fonction érectile par le déclenchement de l'érection pénienne (Hnatyszyn, 2004 ; Dasofunjo *et al.*, 2013 ; Harouna, 2020). De plus, des études pharmacologiques ont montré que l'extrait éthanolique des graines de *Picralima nitida* présenterait une double activité : à la fois androgénique (en tant que agoniste partiel de la testostérone) et œstrogénique (Otoo *et al.*, 2015).

Au niveau du contrôle de la qualité en ETM et en résidus de pesticides

La recherche d'éléments traces métalliques (ETM) a permis de montrer que les teneurs de mercure, d'arsenic, de plomb, de cadmium détecté sont largement inférieures aux limites autorisées (Seuil à 30 %). Selon la ligne directrice ICHQ3D, les teneurs en éléments traces métalliques contenus dans les 4 breuvages sélectionnés sont conformes aux exigences de ICHQ3D.

Cette conformité des extractibles issus des mixtures étudiées pourrait indiquer que ces boissons locales alcoolisées respectent les limites établies pour ces métaux testés. En d'autres termes, ces boissons sont considérées comme acceptables du point de vue de la santé (ICH, 2014). Ces résultats sont conformes avec ceux de Turkerson *et al.* (2020) qui ont observé la

présence de plomb et de mercure dans Mist Amen Fevermix et Edhec Malacure, deux produits à base de plantes utilisés dans le traitement du paludisme simple au Ghana. Les ETM sont naturellement présents dans l'environnement. La contamination des produits à base de plantes médicinales par ces ETM pourrait être attribuée à de nombreuses causes, notamment la pollution de l'environnement et du sol (Walid, 2011). Cette contamination pourrait être également due au solvant utilisé dans la préparation des différents breuvages étudiés ("Koutoukou"). En effet, une étude menée par Koffi *et al.* (2019) sur la qualité de l'alcool traditionnel "Koutoukou" dans différentes zones de production en Côte d'Ivoire a révélé une contamination du "Koutoukou" par le plomb et le cadmium. Selon ces auteurs, cette contamination pourrait être due au manque de formation des producteurs en matière de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Ces quatre éléments recherchés constituent la classe la plus toxique des ETM avec des risques de toxicité sur le foie, les reins et le système hématopoïétique si les seuils limites sont dépassés (Denia *et al.*, 2021). La conformité des ETM aux normes d'utilisation ne garantit pas une absence totale de risque car même à faible concentration les ETM toxiques présentent des risques de toxicités. Cette assertion est étayée par les recherches de Loudjani en (2011) sur des rats femelles. Ces recherches ont révélé une augmentation des globules blancs après administration de l'acétate de plomb à 0,2 % dans de l'eau bidistillée de la gestation au sevrage.

Les éléments traces métalliques recherchés dans les mixtures étudiées étaient conformes aux normes d'utilisation. Cela pourrait suggérer que ces mixtures alcoolisées sont sûres en matière d'élément trace métallique.

Concernant les résidus de pesticides, cinq familles de ces contaminants chimiques ont été détectées dans les différents extraits testés. Les concentrations totales de pesticides déterminées dans les breuvages alcoolisés étaient de 0,074 mg/L, 0,066 mg/L, 0,21 mg/L et 0,074 mg/L respectivement pour « PLV Yopougou », « PLV Abobo », « 4 h Yopougou » et « 4 h Abobo ». Conformément au décret exécutif n° 13 du 03/09/2014 de l'Algérie relatif à la qualité de l'eau de consommation humaine, la norme établie pour les pesticides totaux dans l'eau destinée à la consommation humaine est de 0,0005 mg/L (Anonyme 3, 2014). Cette norme pour les pesticides totaux établie à 0,0005 mg/L est extrêmement inférieure aux pesticides totaux contenus dans les différents extraits testés dans cette étude. Ce même constat a été fait par Fatto en 2017 sur un remède traditionnel à base de plantes « Sarenta ». Cet auteur a noté la présence de certains pesticides dans ce remède à des concentrations supérieures à la norme établie pour l'eau de consommation. La présence de pesticides dans les

extractibles issus des quatre mixtures alcoolisées pourrait être due au fait que les plantes médicinales utilisées dans leur préparation ont été traitées avec des pesticides pendant leur culture. De plus, la contamination chimique du sol et le non-respect des bonnes pratiques agricoles concernant les normes d'utilisation des pesticides pourrait également être à l'origine de cette contamination de pesticides (Jeroen *et al.*, 2004).

Au niveau de la toxicité aiguë

Concernant les résultats de la toxicité aiguë, aucune mortalité et aucun signe clinique d'intoxication n'ont été observés pendant les jours d'expérimentation. Cela suggère que les DL50 des extraits secs des 4 mixtures alcoolisées sont supérieurs à 5000 mg/kg pc (OCDE, 2008). Des résultats similaires corroborant nos résultats sur les extraits de quelques plantes composant les mixtures étudiées. Ainsi les travaux effectués par Eshoham *et al.* (2020) sur les extraits hydroéthanoliques de *X. aethiopica* et de *K. senegalensis* à une dose de 5000 mg/kg pc n'ont révélé aucune mortalité et aucun signe clinique d'intoxication. La même observation a été faite par Ofeimum *et al.* (2013) avec l'extrait méthanolique de *U. afzelii* une plante entrant dans la composition de « 4 h Yopougon » et « 4 h Abobo ». De plus, la DL50 de cet extrait s'est avérée supérieure à 2000 mg/kg pc.

En outre, les différents extractibles n'ont entraîné aucune modification du poids des rats à toutes les doses administrées. Ces résultats suggèrent que les différents extractibles issus des mixtures étudiées n'auraient pas d'impact sur la prise de poids des rats. Le comportement des animaux est resté constant. Ces résultats démontrent que la consommation de certains extraits végétaux peut ne pas avoir d'incidence sur le poids comme l'ont également mentionné Gnahoué *et al.* (2021) au cours de l'administration de l'extrait aqueux des feuilles d'*Alchornea cordifolia* (Plante entrant dans la composition de « PLV Yopougon ») à des doses de 2000 mg/kg et 5000 mg/kg. Toutefois, certaines espèces végétales entrant dans la composition du breuvage « PLV Yopougon » tels que *X. aethiopica* et *A. melegueta* sont de nature à favoriser une perte d'appétit (Eshoham *et al.*, 2020 ; Anagor *et al.*, 2022). L'absence de modification de poids observée pourrait être due à un effet synergique ou potentialisant des plantes entrant dans la composition de la mixture « PLV Yopougon ». Une étude anthropométrique chez des rats Wistar n'a également pas montré de variation significative du poids des rats traités aux bitters « 4 heures du matin » fait à base de *U. afzelii* (Kouassi *et al.*, 2022), une plante utilisée dans la préparation des mixtures appelée 4 heures.

Au niveau de la toxicité subaiguë

Ces données sont relatives à une exposition journalière aux extraits secs issus des breuvages alcoolisés pendant 28 jours.

Pendant cette expérimentation, les extractibles issus des breuvages alcoolisés « PLV Yopougon » n'ont pas eu d'incidence significative sur le poids des animaux expérimentaux. Cela traduit que ces extractibles n'ont ni stimulé ni réduit l'appétit des animaux. Le comportement alimentaire des animaux est resté constant. En outre, ces résultats démontrent que la consommation de certains extraits végétaux peut ne pas avoir d'incidence sur le poids, comme l'ont également observé Assih *et al.* (2022) au cours de l'administration des extraits hydroéthanoliques des feuilles de *Xylopiya aethiopica* à des doses de 500 mg/kg pc. et de 1000 mg/kg pc.

Les extraits issus « 4 h Yopougon », « 4 h Abobo » et « PLV Abobo » ont entraîné une augmentation du poids corporel des rats. Ces résultats suggèrent que ces extraits stimuleraient l'appétit des rats, ce qui justifierait le gain de poids observé (Ejeh *et al.*, 2023). Ces résultats corroborent ceux des travaux menés par Akinyede *et al.* (2016) sur la consommation de Alomo bitters ; une préparation alcoolique à base de plantes au Nigeria. Dans ces travaux, ces auteurs ont noté que la consommation de Alomo bitters à des concentrations de 0,25 ml/kg et 0,5 à ml/kg entraînerait un gain de poids chez les rats traités.

L'évaluation de la numération formule sanguine (NFS) et le dosage des paramètres biochimiques en toxicologie sont cruciaux pour déterminer la sûreté d'une substance. En examinant les effets potentiels de la substance sur les cellules sanguines, la moelle osseuse et certains organes vitaux, elle permet de détecter d'éventuelles toxicités et d'évaluer les risques pour les organismes exposés (Bidié *et al.*, 2016).

A J28, Comparativement aux témoins, les extractibles issus de « PLV Yopougon » ont augmenté le nombre de globules blancs et de plaquettes sanguines. Cette situation montre que ces extractibles aux doses testées ont une incidence sur la NFS des consommateurs. Cet effet pourrait avoir sa source au niveau de la moelle osseuse par stimulation de la production des granulocytes et lymphocytes (Alama *et al.*, 2002). L'augmentation du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytose) observée pourrait indiquer un renforcement du système immunitaire. Outre leur fonction classique dans la coagulation, les plaquettes jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire (Hariri *et al.*, 2011). Ces résultats corroborent ceux de Essoham *et al.* (2020). Ils ont également montré une augmentation de ces paramètres à 300 mg/kg chez des rats ayant reçu les extraits hydroéthanolique de *Kaya segalenses* et de *Aframomun melegueta*. En outre, ces extractibles issus de « PLV Yopougon » ont induit une

augmentation de la concentration des triglycérides, ce qui expose le consommateur à une hypertriglycéridémie avec pour risque majeur les accidents cardiovasculaires (Vergès, 2017). Cette variation des paramètres lipidiques observée pourrait résulter de l'effet individuel ou synergique des plantes composant cette mixture alcoolisée. Cette hypothèse pourrait être soutenue par l'étude de toxicité réalisée par Bayiha *et al.* (2011). Ces auteurs ont noté des modifications des paramètres lipidiques chez des rats après l'administration quotidienne d'un mélange de *Aframomum melegueta*, *Mondia Whitei*, *Piper Guineense*, et *Zingiber Officinale*.

L'extrait sec « 4 h Yopougon » a diminué exclusivement le nombre de globules blancs chez les animaux traités. Cette diminution du nombre de globules blancs observée pourrait être un indicateur de la défaillance du système immunitaire. Par conséquent, cet extrait aurait des effets sur la granulopoïèse et la lymphopoïèse (Moignet *et al.*, 2012 ; Carmen *et al.*, 2016).

En outre, cet extrait a augmenté les taux du cholestérol LDL et de ASAT, mais il a diminué le taux de cholestérol HDL. La variation de ces paramètres chez les animaux indique que cet extrait perturberait le métabolisme lipidique et les fonctions hépatiques. Les consommateurs de ce breuvage pourraient être exposés à des maladies cardiovasculaires et à une atteinte du foie (Senior, 2012 ; Vergès, 2017). Des études en expérimentation animale ont démontré l'effet hépatotoxique de certains extraits végétaux (Fakeye *et al.*, 2004 ; Kouitcheu *et al.*, 2008). Parmi ces études, certaines ont rapporté une élévation de l'ASAT et de l'ALAT chez les animaux ayant été traités à 3 g/kg et 6 g/kg de l'extrait méthanolique du fruit de *P. nitida*, une plante entrant dans la composition du breuvage « 4 h Yopougon » (Kouitcheu *et al.*, 2008). Le profil toxicologique d'une fraction d'alcaloïde de l'écorce de la tige de *Picralima nitida* à 2,5 g/kg pc en intraperitoneal (ip) réalisé par Fakeye *et al.* (2004) a montré une hépatotoxicité avec une nécrose du foie.

Aux concentrations testées, l'extrait « PLV Abobo » a augmenté le nombre de globules blancs, de globules rouges, le nombre de plaquettes sanguines et la concentration en hémoglobine chez les rats traités. Cette augmentation pourrait s'expliquer par un effet stimulant de la moelle osseuse dans la production de ses constituants sanguins. Ces modifications traduisent également que cet extrait aurait une forte influence sur la numération formule sanguine des consommateurs (Carmen *et al.*, 2016). En outre, cet extrait a occasionné une augmentation des concentrations de l'ASAT, de l'urée, de la créatinine et du Cholestérol-HDL. Par contre, il a entraîné une diminution des taux de ALAT, de PAL, de Triglycérides et de la glycémie. L'augmentation du taux d'aspartates aminotransférases (ASAT) pourrait indiquer des lésions des cellules hépatiques. Par ailleurs, l'augmentation du cholestérol HDL

et la baisse des triglycérides pourrait s'expliquer par le fait que les extractibles issus de « PLV Abobo » agiraient positivement sur le métabolisme lipidique. Cette action favoriserait la production du bon cholestérol et la baisse des triglycérides, facteur de réduction des risques cardiovasculaires (Senior, 2012 ; Vergès, 2017 ; Koudou, 2019). Cependant, la baisse de la glycémie ($1,44 \text{ g/L} \pm 0,06$ à $1,03 \text{ g/L} \pm 0,06$) suggérerait que les extractibles issus de « PLV Abobo » affecteraient le pancréas, entraînant ainsi une production incontrôlée d'insuline, avec un risque hypoglycémie (Terjung *et al.*, 2000). Cette diminution de la glycémie observée chez les rats traités pourraient être dues à la présence de flavonoïdes présents dans les extractibles issus de « PLV Abobo ». Selon Vessal *et al.* (2003), les flavonoïdes réduiraient le taux de glycémie en activant l'activité de la glucokinase, stimulant probablement la sécrétion d'insuline par les îlots de langerhans des cellules du pancréas. L'augmentation des paramètres rénaux (urée et la créatinine) avec l'extrait « PLV Abobo » pourrait traduire une perturbation du fonctionnement du rein (Banfi & Fabbro, 2006). Ces résultats sont en adéquation avec ceux de Ogonnia *et al.* (2010). Ces auteurs ont noté une augmentation de la créatinine, du cholestérol HDL et une baisse des triglycérides, suite à une administration subchronique à des doses élevées (250 mg/kg et à 100 mg/kg) d'extraits de « Leone Bitters ». Leone Bitters est un breuvage thérapeutique utilisé au Nigéria pour stimuler l'appétit et traiter les troubles de l'estomac. Ce breuvage est composé de tiges de *Gongronema latifolia*, de racines de *Cocos nucifera* et de graines de *Parinari curatellifolia*. La diminution de la PAL observée pourrait s'expliquer par un effet inhibiteur de l'extrait sur la fonction thyroïdienne avec un risque accru d'hypothyroïdie couplé à une déminéralisation osseuse (Poupon, 2015).

L'extrait « 4 h Abobo » a induit une baisse des plaquettes et une augmentation des taux de VGM, de CCMH, de TCMH et du HCT. Ces augmentations pourraient être attribuées aux effets perturbateurs des groupes chimiques (Flavonoïdes, quinones, tanins, stérols et terpènes) présents dans cet extrait sur la production continue des constituants sanguins à partir de la cellule souche hématopoïétique (Carmen *et al.*, 2016). Des résultats différents ont été rapportés par Kouassi *et al.*, (2022) sur le VGM, la CCMH, la TCMH et le taux du HCT. Ces auteurs ont montré que l'administration subaiguë des amers « 4 heures du matin » n'entraînerait pas de changement au niveau de ces paramètres. En outre, l'augmentation de l'activité enzymatique des ASAT, ALAT, et PAL observées chez les rats traités avec les extractibles issus de cette mixture alcoolisées pourrait indiquer des lésions des cellules hépatiques. Les extractibles issus de ce breuvage alcoolisé aurait un effet toxique sur le foie avec un risque d'exposition à une maladie du foie (cirrhose) (Brautbar & Williams, 2002 ; Kushal *et al.*, 2017). Ces résultats sont en adéquation avec ceux de Akinyede *et al.* (2016).

Ces auteurs ont également observé une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) chez les rats traités avec Alomo bitters à 0,25 mL/kg et 0,5 à mL/kg pc. Les extractibles issus de « 4 h Abobo » ont également entraîné à toutes les doses testées une augmentation de la Glycémie. Cela traduit que les extractibles issus de ce breuvage alcoolisé perturberait la régulation de la glycémie par l'insuline avec un effet probable sur les cellules β des îlots pancréatiques (îlots de langerhans) (Vessal *et al.*, 2003 ; Takin *et al.*, 2014). Les augmentations au niveau des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol total pourraient suggérer que les extractibles issus de « 4 h Abobo » augmenteraient les risques de maladies cardio-vasculaires et coronaires. Ce risque serait renforcé avec la baisse de la teneur en cholestérol HDL et l'hypertriglycémie (augmentation des triglycérides). Selon Vergès (2017), une augmentation des triglycérides et du mauvais cholestérol (LDL) augmenterait les risques cardio-vasculaires et thrombotiques (formation des caillots). Ces résultats concordent avec ceux de Akinyede *et al.* (2016) qui ont noté des perturbations de ces paramètres lipidiques avec Alomo bitters chez les rats traités.

En définitive, en considérant les résultats de cette étude de toxicité subaiguë marquée par une exposition répétée des breuvages alcoolisés chez les rats, il ressort que le breuvage « PLV Abobo » constitué d'une seule espèce (*Ficus Ovata*) modifierait la numération formule sanguine (NFS) du consommateur avec un risque accru de développer une maladie du foie, une insuffisance rénale et une hypoglycémie. De même, « PLV Yopougon » constitué de six espèces végétales perturberait la NFS mais serait à l'origine uniquement d'une hypertriglycémie avec un risque d'accident cardiovasculaire. La différence de risque toxicologique à ce niveau entre ces deux « PLV » semblerait être influencée par leur composition respective. Cette différence pourrait s'expliquer par un effet modérateur résultant de la combinaison des différentes espèces végétales présentes dans le breuvage « PLV Yopougon », ce qui réduirait le risque toxicologique comparativement au « PLV Abobo ». En outre, les deux breuvages « 4 h » modifieraient la NFS des consommateurs. Cependant, le breuvage alcoolisé « 4 h Yopougon » constitué d'un mélange de plantes (*U. afzelii* et *P. nitida*) exposerait les clients à une maladie du foie et à des risques d'accidents cardiovasculaires tandis que le « 4 h Abobo » préparé exclusivement avec *U. afzelii* conduirait à une hyperglycémie avec un risque de diabète, d'accidents cardiovasculaires et à une maladie du foie. Il est important de noter que *P. nitida* a été l'objet de plusieurs études toxicologiques. Les résultats de ces études suggèrent que cette plante pourrait entraîner des risques rénaux, hépatiques et affecter la NFS (Kouitcheu *et al.*, 2008). En effet, des études toxicologiques portées sur les associations de plantes médicinales ont révélé que les combinaisons de plantes

pourraient engendrer des effets synergiques, antagonistes ou potentialisant par rapport à l'action initiale. Le risque de toxicité moins élevé de l'extrait « 4 h Yopougon » pourrait être dû à l'effet synergiques de *Picralima nitida* et *Uvaria afzelii* dans ce mélange (Stickel *et al.*, 2005 ; Owens & Puckettc, 2014).

Les différents poids relatifs du foie et des reins des animaux traités avec les quatre extraits étudiés n'ont montré aucune différence significative comparativement aux témoins respectifs. Aucune hyperplasie ni d'atrophie n'a été observée. Ces résultats pourraient indiquer que les différents extractibles issus de ces breuvages n'influenceraient pas le poids relatif des reins et du foie isolés chez les rats. Ces résultats sont en accord avec ceux réalisés sur l'extrait éthanolique des feuilles de *Alchornea chordifolia* (plante entrant dans la composition de PLV Yopougon) par Ezeokeke *et al.* (2017). Aucune variation significative du poids relatif n'a été observée par ces auteurs chez les rats traités durant 14 jours à des doses de 0,125 g/kg et de 0,75 g/kg pc de l'extrait.

L'analyse histologique des organes isolés des rats traités avec les extractibles issus de « PLV Abobo » n'a montré aucune lésion pathologique au niveau des reins et du foie. Ce résultat pourrait indiquer que cet extrait n'affecte pas les structures des reins et du foie des rats traités et contribuerait à comprendre la stabilité des poids relatifs. Cette observation a été également faite par Ansah *et al.*, (2011) sur un extrait aqueux de *Alchornea cordifolia*. Ogonnia *et al.* (2010) ont également montré une stabilité du poids relatif des rats traités à 500 mg/kg pc de Leone Bitters (breuvage pour les troubles gastriques) dans une étude de toxicité. L'absence de lésion au niveau des reins des rats traités avec les extractibles issus des quatre mixtures alcoolisées pourrait s'expliquer par le fait que ces extractibles n'affecteraient pas le fonctionnement du rein. Par contre, l'augmentation de l'urée et de la créatinine observée avec les extractibles issus de « PLV Abobo » pourrait indiquer un effet implicite des extractibles sur le mécanisme de filtration du rein (Ogonnia *et al.*, 2010). En d'autre terme, les reins pourraient être partiellement compromis dans leur fonction de filtration, sans que cela ne soit immédiatement visible. Les observations faites par cette étude corroborent celles de Ogonnia *et al.* (2010) qui ont également noté une augmentation de la créatinine et aucune lésion dans la structure du rein des rats traités avec Leone Bitters.

L'hyperchromatose observée au niveau des structures du foie des extraits « PLV Yopougon », « 4 h Yopougon » et « 4 h Abobo » traduirait une anomalie nucléaire au niveau des structures hépatiques. C'est une condensation de la chromatine nucléaire qui fait référence à une augmentation anormale de la pigmentation dans les cellules du foie. Ces résultats

pourraient se justifier par l'élévation des taux de ASAT et d'ALAT observée au niveau des paramètres biochimiques de certains de ces extraits de « 4 h Abobo » et « 4 h Yopougon ».

CONCLUSION ET PESPECTIVES

Conclusion

Cette étude a été entreprise dans l'objectif de garantir la sécurité sur la consommation des mixtures alcoolisées vendues dans des bistrot de quartier.

L'étude a débuté par une enquête de consommation qui a été réalisée dans quatre (4) bistrot à Abobo et quatre à Yopougon). Les résultats ont permis d'identifier 15 types de breuvages alcoolisés dans ces bistrot. Ces breuvages étaient plus consommés par les hommes (90 %) que les femmes (10 %). De plus, les quinze (15) dénominations attribuées à ces breuvages étaient fonction des effets recherchés. Ces breuvages étaient consommés par les populations en raison de leur faible coût (27 %) et de leurs supposés effets bénéfiques pour la santé (33 %). Les boissons alcoolisées les plus sollicitées par les riverains dans les bistrot visités étaient les breuvages dénommés « Plaie de ventre » et « 4 heures » avec des taux de préférence respectifs de 35 % et 24 %. Il ressort de cette enquête que, ces breuvages alcoolisés sont élaborés à partir de plantes médicinales parmi lesquelles *Alchornea cordifolia*, *Kaya senegalenses*, *Picralima nitida*, *Uvaria afzelii* et *Pepper guinense*. Ces plantes appartiennent à des familles botaniques différentes, à savoir les Moraceae, les Euphorbiaceae, les Meliaceae, les Annonaceae, les Piperaceae, les Zingiberaceae et les Apocynaceae.

La caractérisation phytochimique a révélé que les breuvages « PLV Abobo », « 4 h Abobo », « PLV Yopougon » et « 4 h Yopougon » contiennent des stérols, des terpènes, des flavonoïdes et des polyphénols. Cette caractérisation a également révélé la présence d'alcaloïdes dans l'extrait sec « 4h Yop » et de saponosides dans les extraits secs « PLV Yopougon » et de « 4 h Abobo ». Les quinones et les tanins étaient également présents dans les extraits secs « PLV Abobo » et « 4h Abobo ». Il ressort de ce screening phytochimique que les extractibles issus des mixtures monospécifiques (« PLV Abobo » et « 4 h Abobo ») étaient plus riches en composés chimiques que celles des mixtures alcoolisées réalisées par association de plantes « PLV Yopougon » et « 4 h Yopougon ».

Du point de vue de la qualité, les quatre mixtures alcoolisées sont conformes en matière d'élément trace métallique. En revanche, toutes les mixtures étudiées ont contenu des résidus de pesticides supérieures aux normes fixées par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Ces mixtures alcoolisées constitueraient un risque pour le consommateur.

La DL50 des quatre breuvages alcoolisés est supérieure à 5000 mg/kg pc. Ces breuvages n'ont montré aucun signe de toxicité aiguë. En revanche, de nombreuses modifications ont été observées au niveau des paramètres hématologiques et biochimiques des

rats traités en administration répétée sur 28 jours. Ces différentes modifications étaient caractérisées par de fortes perturbations des globules blancs, des plaquettes sanguines, des paramètres lipidiques (CHOLT, CHOL HDL, TRIGLY), des paramètres rénaux (Urée, créatinine), des paramètres hépatique (ASAT, ALAT PAL) et du métabolisme glucidique. Parmi les quatre breuvages étudiés en administration répétée sur 28 jours, les breuvages réalisés avec une seule espèce végétale (PLV Abobo et 4h Abobo) présentent plus de risque toxicologique que celui constitué de plusieurs espèces (PLV Yopougon et 4 h Yopougon).

Perspectives

Au regard de tout ce qui précède, il conviendrait de réaliser des études plus approfondies à travers d'autres tests toxicologiques et biologiques. Ainsi, la recherche de mycotoxine et de contaminants biologiques dans ces breuvages, l'étude de la toxicité chronique, l'évaluation des propriétés biologiques et pharmacologiques attribuées à certains breuvages pourront être envisagée en vue de fournir des données pharmacologiques et toxicologiques sur ces mixtures alcoolisées commercialisées en Côte d'Ivoire.

REFERENCES

- Abdualmjid R.J. & Sergi C. (2013). Hepatotoxic Botanicals - An Evidence-based Systematic Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 376-404.
- Adebayo J.O., Yakubu M.T., Egwim E.C., Owoyele V.B. & Enaibe B.U. (2003). Effect of ethanolic extract of *Khaya senegalensis* on some biochemical parameters of rat kidney. *Journal of Ethnopharmacology*, 88(1) : 69-72.
- Adegbola J.D. (1972). Molluscicidal properties of some African plants. *Journal of parasitology*, 107 : 108-115.
- Adesokan A.A. & Akanji M.A. (2010). Antimalarial bioactivity of *Enantia chloranthastembark*. *Medicinal plants: phytochemistry, pharmacology and Therapeutics*, 4(1) : 441-447.
- Adewunmi C.O., Agbedahunsi J.M., Adebajo A.C., Aladesanmi A.J., Murphy N. & Wando J. (2001). Ethno-veterinary medicine: screening of Nigerian medicinal plants for trypanocidal properties. *Journal of Ethnopharmacology*, 77(1) : 19-24.
- Adjanooun E.J. & Aké-Assi. (1979). Contribution au recensement des plantes médicinales de Côte d'Ivoire. Centre National de floristique, Abidjan (Côte d'Ivoire), 358 p.
- Adjanooun E.V., Adjakidje M.R.A., Ahyi K., Akpagana P., Chibon A., El-Hadji J., Eyme Garba M., Gassita J.N., Gbeassor M., Goudote E.S., Guinko K.K., Hodouto P., Houngnon A., Keita Y., Keoula W., Kluga P., Ocloo I., Lo K.M. & Siamevi K.K. (1986). Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo. Agence de coopération culturelle et technique. *Banque de données Pharmel*, 10(16) : 470-540.
- Adjima T. (2007). Photographie des fruits de *Ficus ovata*. . 1 p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=720#image=5237. Consulté le 22/3/2021.
- Adomou A.C., Yedomonhan H., Djossa B., Legba S.I., Oumorou M. & Akoegninou A. (2012). Etude Ethnobotanique des plantes médicinales vendues dans le marché d'Abomey-Calavi au Bénin. *International Journal of Biologie and Chemical Sciences*, 6(2) : 745-772.
- Afanyibo Y.G., Koudouvo K., Esseh K., Agbonon A., Tozo K. & Gbeassor M. (2018). An ethno botanical survey of medicinal plants used in the preparation of Atikédi : Local alcoholic beverages commonly consumed in Lomé Togo. *European Scientific Journal*, 14 : (33) :1857-7881.
- Aguwa C.N., Ukwe C.V., Inya-Agha S.I. & Okonta J.M. (2001). Antidiabetic effect of *Picralima nitida* aqueous seed extract in experimental rabbit model. *Journal of Natural Remedies*, 1(2) : 135-139.

- Agwunobi L.N., Angwukan P.O., Cora O.O. & Isaka M.A. (2002). Studies on the use of *Colocasia esculenta* (Taro cocoyam) in the diets of weaned pigs. *Tropical Animal Health and Production*, 34(3) : 241-247.
- Ahounou J.F. (2011). Evaluation de l'activité des extraits aqueux de *Sterculia setigera* Delile (Sterculiaceae) et du mélange *Aframomum melegueta* (Roscoe) K. Schum (Zingiberaceae)- *Citrus aurantifolia* (Christm et Panzer) Swingle (Rutaceae) sur l'asthme induit par l'effort. Thèse de Doctorat, Université d'Abomey-Calavi (Calavi, Bénin), 170 p.
- Ainslie J.R. (1937). A List of Plants Used in Native Medicine in Nigeria. Imperial Forestry Institute, University of Oxford, Oxford (Royaume-Uni), 7 p.
- Ait-Mansour Y.M. (2020). Contrôle des impuretés élémentaires dans les médicaments, enjeux et application de la directive ICHQ3D au sein d'un site de production pharmaceutique. Thèse de Doctorat en pharmacie, Université Claude Bernard - Lyon 1, Faculté de Pharmacie, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Lyon, France), 145p.
- Ajibesin K., Bala D.N. & Umoh U.F. (2011). The use of medicinal plants to treat sexually transmitted diseases in Nigeria: Ethnomedicinal survey of Niger Delta Region. *International Journal of Green Pharmacy*, 5(3) : 181-191.
- Aké-Assi L. (2010). 11ème Symposium International d'Aromat hérapie et Plantes Médicinales - Grasse. *Phytothérapie*, 8 : 1-8.
- Akinwunmi K.F., Oluokun O.O. & Babatunde O.J. (2014). Acute and sub-lethal toxicological evaluation of flavonoid fraction of *Monodora myristica* Geartn Dunnel seeds. *International Journal of Biological Chemical Sciences*, 8(2) : 494-507.
- Akinyede A., kumawoyi O.V., Kujembola O. & Nwaiwu O. (2016). Toxicological evaluation of a polyherbal formulation on biochemical parameters in laboratory rats. *Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine*, 26(3) : 546- 550.
- Alam M., Sultana M., Nair G.B., Sack R.B., Sack D.A., Siddique A.K., Ali A., Huq A. & Colwell R.R. (2006). Toxigenic *Vibrio cholerae* in the aquatic environment of Mathbaria, Bangladesh. *Applied and Environmental Microbiology*, 72 : 2849-2855
- Alama R., Benaouida W. & Boulasbaa H. (2002). Evaluation de la toxicité aiguë du Tanin et la tolérance hématologique. Mémoire de DES, Université de Jijel (Jijel, Algérie), 42 p.
- Alexander J.B.D., Cockburn A.C.J.P., Dogliotti E.D.D.A., Fernández-Cruz M.L., Fürst P., Fink-Gremmels J., Galli C.L., Grandjean P., Gzyl J., Heinemeyer G., Johansson N., Mutti A., Schlatter. J., Leeuwen R., Peteghem C. & Verger P. (2008). Tropane alkaloids (from *Datura* sp.) as undesirable substances in animal feed. *The EFSA Journal*, 691 : 1-55.

- Alexandre D.Y. (1980). Caractère saisonnier de la fructification dans une forêt hygrophile de Côte d'Ivoire. Terre et vie. *Revue d'écologie appliquée*, 34(3) : 335-59.
- Alissa E.M. & Ferns G.A. (2011). Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. *Journal of Toxicology*, 1-21.
- Alvarez D.A., Jimmie D.P., Huckins's J.N., Lepp's T.J., Getting's D.T., Goddard's J.P & Manahan's S.E. (2004). Development of a Passive, In Situ, Integrative Sampler for Hydrophilic Organic Contaminants in Aquatic Environments. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(7) : 1640-1648.
- Amster E., Tiwari A. & Schenker M.B. (2007). Case report: Potential arsenic toxicosis secondary to herbal kelp supplement. *Environmental Health Perspectives*, 115 : 606-608.
- Anagor O., Keren G.H. & Sani Z.J.V. (2022). Acute toxicity study of aqueous fruit extract of *xylopia aethiopica* (dunal) a. Rich. In albino Rats. *Kanem Journal of Medical Sciences*, 16(2) : 92 - 100.
- Anastassiades M., Lehotay S.J., Stajnbaher D. et al. (2003). « Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and « dispersive solid-phase extraction » for the determination of pesticide residues in produce ». *Journal of AOAC International*, 86(2) : 412-431.
- Andreu D.L.E. (2005). Dominantes pathologiques chez le rat domestique. *Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique de France*, 89(1) : 60-76.
- Anisuzzaman A.S.M., Sugimoto N., Sadik G. & Gafur M.A. (2001). Sub-acute toxicity study of 5-hydroxy-2(hydroxy-methyl) 4H-pyran-4- One, isolated from *Aspergillus fumigatus*. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 4(8) : 1012-1015.
- Anonyme 1. (2015). AIP, Côte d'Ivoire : Un mort et 12 intoxiqués après consommation de Koutoukou (boisson frelatée). 1 p. <https://news.abidjan.net/articles/554967/la-consommation-de-boisson-frelatee-fait-12-intoxiques-dont-u82038203n-mort-a-bocanda>. Consulté le 12/7/2022.
- Anonyme 2. (2019). APR, Côte d'Ivoire-Arrah : Le "Koutoukou" a failli tuer 62 personnes. 3p. <https://apr-news.fr/fr/actualites/cote-divoire-arrah-le-koutoukou-failli-tuer-62-personnes>. Consulté 22 février 2022.
- Anonyme 3. (2014). O.R.A.D.P.J, Official Journal of the Democratic and Popular Algerian Republic n°13 of 09/03/2014. Executive decree n°14-96 of jourmada El Oula 1435 corresponding to March 4, 2014 amending and supplementing executive decree n°11-125 of 17 Rabie Ethani 1432 corresponding to March 22, 2011 relating to the quality of water for human consumption. 20p. <https://www.joradp.dz>. Consulté le 24/3/2022.

- Anonyme 4. (2021). RGPH, Recensement général de la population et de l'habitat de 2021-1557 élément. Répartition des ménages vivant en Côte d'Ivoire par sous-préfecture ou communes. 37 p. <https://data.gouv.ci/datasets/recensement-de-la-population-ivoirienne>. Consulté le 12/2/2023.
- Ansah C., Oppong E. & Woode E. (2011). Subacute Oral Toxicity Assessment of *Alchornea cordifolia* (Schumach and Thonn) Müll Arg (Euphorbiaceae) Extract in Rats. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 10(5) : 587-594.
- Ansah C., Oppong E., Woode E. & Duwiejua M. (2009). Toxicity studies on *Alchornea cordifolia* leaf extract in mice. *Journal of Science and Technology*, 29(1) : 8-16.
- Anvam Z.P.H., Biyiti L., Tchoumbougang F., Menut C., Lamat G. & Bouchet P. (1998). Aromatic Plants of Tropical and Central Africa. Part XXXII. Chemical composition and Antifungal activity of Thirteen essential oil from Aromatic plants of Cameroon. *Flavor and Fragrance Journal*, 13(2) :107-114.
- AOAC. (2003). Official Methods of Analysis, Metals and Others, Method 999;10 , Lead, Cadmium, Zinc, Copper, and Iron In Foods Atomic absorption Spectrophotometry After Microwave Digestion, chapitre 9 : 46.
- Aralamon S. (2020). Abobo Belleville : neuf personnes décédées après avoir consommé du Koutoukou. 5p. <https://www.pressecoatedivoire.ci>. Consulté le 25/11/ 2022.
- Arbonnier M. (2002). Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest. 2è édition, CIRAD, Montpellier (France), 574 p.
- Asomugba R.N., Okafor P.N., Ijeh I.I., Orisakwe O.E. & Asomugba A.L. (2004). Hepatic effects of aqueous extract of *Chromolaena odorata* in male wistar albino rats. *Pharmacology online*, 1 : 127-136.
- Assi A.L. (1990). Utilisation des diverses espèces de *Ficus* (Moraceae) dans la pharmacopée traditionnelle africaine de Cote D'ivoire. Compte-rendu de la XII Réunion Plénière de Symposium VIII, Mitteilungen Institut für allgemeine Botanik in Hamburg, Allemagne, pp 1039-1046.
- Assih M., Badjabaïssi E., Bescond J., Mouzou A., Pakoussi T., Sanvee S.C.J., Yerima M., Diallo A., Dossou-Yovo K.M., Kaboua K., Patrick B. & Potchoo Y. (2022). Toxicological Studies of Hydroethanolic Leaf Extract of *Xylopia aethiopica* (Dunal) A. Rich. (Annonaceae) on Wistar Rats. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 12 (1-s) : 8-13.
- Assongba F.Y., Deleke Koko I.K.E., Djego J.G. & Sinsin B.A. (2014). Connaissances endogènes des populations de la basse vallée de l'Ouémé sur *Monodora myristica* :

- espèce a valeur thérapeutique élevée au Bénin. *Revue Sciences et Environnement de l'Université de Lomé*, 11 : 5-30.
- Assongba F.Y., Koko I.K.E.D., Djego J.G. & Sinsin B.A (2014). Connaissances endogènes des populations de la basse vallée de l'oueme sur *Monodora myristica* : Espèce à valeur thérapeutique élevée au Bénin. *Revue du laboratoire de recherches Biogéographies et d'études environnementale*, 1(11) : 85-104.
- Atawodi S.E., Joseph-Idrisu J., Ndidi U.S., & Yusufu L.M.D. (2011). Phytochemical and antitrypanosomal studies of different solvents extracts of *Boswellia dalzielli*. *International Journal of Biology*, 3 : 179-184.
- Audibert A. (1984). Le service social en Afrique francophone dans une perspective de développement : L'époque coloniale, Tome 2. Thèse de Doctorat, Spécialité en sciences sociales du Travail, Université Panthéon-Sorbone (Paris, France), 327 p.
- Aweke G. (1979). Revision of the genus *Ficus L. (Moraceae)* in Ethiopia (*Primitiae Africanae XI*). *Mededelingen landbouwhogeschool wageningen*, 34(63) : 582-635.
- Ayoub B. (2018). Toxicité aigüe. In : Toxicologie Générale. Mémoire Université catholique, 50, San Antonio (Etats-Unis) : 14-29.
- Baker D. (2012). Target organs. In: Essentials of toxicology for health protection. Presse universitaire d'Oxford, Angleterre, 18-31.
- Baki M.A., Khan A., Al-Bari M.A.A., Mosaddik A., Sadik G. & Mondal K. (2007). Sub-acute toxicological studies of Pongamol isolated from *Pongamia pinnata*. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2 : 53-57.
- Ban O.V.A., Djyh B.N., Bahi C., Siransy K.G. & Coulibaly A. (2019). Ethnopharmacological survey on the consumption of the association of medicinal plants-koutoukou in the city of Abidjan (Ivory Coast). *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 28(2) : 1-8.
- Banfi G. & Fabbro D. (2006). Serum creatinine values in elite athletes competing in 8 different sports: comparison with sedentary people. *Clinical Chemistry*, 52(2) : 330-331.
- Barka D. & Benmoussa R. (2018). Evaluation in vivo de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux de *Daphné gnidium L.* face à une hépatotoxicité induite par le CCl4. Mémoire de Master, Université- el- Oued (Algérie), 86p.
- Barr D.P., Russ E.M. & Eder H.A. (1951). Protein-lipid relationships in human plasma. *American Journal of Medicine*, 11(480) : 326-396.
- Bartels H. & Bohmer M. (1971). Eine mikromethode zur kreatininbestimmung. *Clinica Chimica Acta*, 32 : 81-85.

- Bayiha C.J.J. (2011). Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense* et *Zingiber officinale* chez le rat. Mémoire, Université de Yaoundé1, (Cameroun), 69p. Mémoire online. <https://www.memoireonline.com/01/14/8441/m>, Consulté le 22/2/2023.
- Belem B., Olsen C.S., Theilade I., Bellefontaine R., Guniko S., Lykke A.M., Diallo A. & Boussim J.I. (2008). Identification des arbres hors forêt préférés des populations du Sanmatenga (Burkina Faso). *Bois & Forêts des Tropiques*, 298(4) : 53-60.
- Belguet A. (2010). Etude de l'effet toxique du Cypermethrin étulisé dans l'agriculture dans la région de Sétif sur les souris. Mémoire de magister, Faculté des Sciences, Université Ferhat Abbas Sétif (Algérie), 50p.
- Benhamou J.P. (2002). Hépatologie clinique. 2ième édition. Flammarion médecine-sciences, Paris, 2226 p.
- Benhamza K. (2020). Etude anatomique du rein. 7p. <https://biobenhamza.home.blog/2020/08/30/etude-anatomique-du-rein/>. Consulté le 25/03/2022.
- Benjamin C. & Tara G. (2020). Métaux lourds: Émissions de gaz à effet de serre et de polluants atmosphériques en France. Rapport Secten-Citepa, 167-208.
- Bentham G. & Hooker J.D. (1876). *Genera Plantarum ad exemplaria imprimis in herbariis kewensibus servata definita*. Reeve & Co. London (Angleterre), 694 p.
- Berne R.M. & Levy M.N. (1998). *Physiology*. 4th edition, Mosby, incorporated saint Louis, Missouri VSA (Etats-Unis), 1104 p.
- Bernhoft A. (2010). Bioactive compounds in plants –benefits and risks for man and animals. *The Norwegian Academy of Science and Letters*, 11-17.
- Besong E.E., Balogun M.E., Djobissie S.F.A., Mbamalu O.S. & Obimma J.N. (2016). A Review of *Piper guineense* (African Black Pepper). *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*, 6 (1) : 368-384.
- Betti J.L., Caspa R., Ambara J. & Kourogue R.L. (2013). Ethno-botanical study of plants used for treating malaria in a forest: Savanna Margin area, East region, Cameroon. *Global Journal of Research on Medicinal Plants & Indigenous Medicine*, 2(10) : 692-708.
- Bidie A.D.P., Adeoti F.M., Yapo F.A., Tiekpa J.W., N'guessan J.D. & Djaman J.A. (2016). Effet de l'extrait total aqueux de *Chrysophyllum perpulchrum* sur les paramètres hématologiques, biochimiques et la croissance pondérale des rats wistar sains. *Revue Ivoirienne des Sciences et Technologie*, 28 : 333-348.

- Binbaun P. (2009). Photographie du rameau feuillés de *Kaya senegalenses*. 1p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=47&id=951#image=15467. Consulté le 22/2/2023.
- Bisson M., Houeix N. (2014). Cadmium et ses dérivés. INERIS. 133p. https://www.isere.gouv.fr/contenu/telechargement/32793/244006/file/annexe_C8_Fiche_tox_Cadmium.pdf. Consulté le 23/5/2022.
- Blood D.C. & Henderson J.A. (1974). *Veterinary Medicine*. 4th Edition. Bailliere Tindall, London (Angleterre), 964 p.
- Boliga Z. (2006). Politiques publiques et gestion urbaine : Bilan des actions de régularisation des quartiers précaires du district d'Abidjan. *Revue ivoirienne d'anthropologie et de sociologie*, 9 : 1-16.
- Bonnard N., Pillière F., Protois J.C. & Schneider O. (2006). Fiche Toxicologique de l'Hydroquinone. FT 159. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), Paris (France), 9 p.
- Botha C.J. & Penrith M.L. (2008). Poisonous plants of veterinary and human importance in southern Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(3) : 549-558.
- Bouatenin K.M.J.P., Camara C., Coulibaly W.H., Kouamé K.A., Kouadio N.R. & Djè K.M. (2021). Risks related to the consumption a traditional drink (« koutoukou ») obtained by distillation of palm wine or sucrose. *American Journal of Microbiological Research*, 9(2) : 54-61.
- Bouquet A. & Debray M. (1974). *Plantes médicinales de la Côte d'Ivoire*. Travaux et documents de l'ORSTOM, Paris (France), 231 p.
- Boussahel S., Dahamna S., Ruberto G., Siracusa L., Harzallah D. (2013). Phytochemical study and antioxidant activities of leaves extracts from *rhamnus alaternus* L. *Pharmacognosy Communications*, 3(1) : 46-53.
- Brautbara N. & Williams II J. (2002). Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 205(6) : 479-491.
- Brown R. (1835). Characters and descriptions of Gynandrous Orchideae omitted or imperfectly described in the "Genera et species orchidearum" of J. Lindley, esq. In W. J. Hooker (Ed.). *Companion to the Botanical Magazine*, 1 : 193-211.
- Brown W.H., Iverson B.L., Anslyn E. & Foote C.S. (2017). *Organic Chemistry*. 8^{ème} édition. Cengage Learning, USA, 1312 p.

- Bruneton J. (2009). *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*. 4th. Lavoisier, Paris (France), 176 p.
- Burubai W., Amula E., Daworiye P., Suowari T. & Nimame P. (2009). Proximate composition and some technological properties of African nutmeg (*Monodora myristica*) seeds. *Electron. Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 8 : 396-402.
- Camara P.A. (2002). Alcoolisation au Koutoukou en Côte d'Ivoire : constat et propositions. *Alcoologie et Addictologie*, 24 (4) : 319-328.
- Camara P.A., Yao K.M. & Adou K.F.J-B. (2004). Etude préliminaire des effets d'une prise unique de Koutoukou sur le niveau de vigilance et émotionnel de l'Homme. *Revue Internationale des Sciences de la Vie et de la Terre*, 4(1) : 99-113.
- Caravaca-Magarinos F., Cubero-Gomez J.J. & Arrobasvaca M. (1985). Renal and hepatic injuries in human intoxication with *Atractylis gummifera*. *Nefrologia*, 5 : 205-210.
- Carip C. (2014). *Physiopathologie, bases physiopathologiques de la diététique*. 3^{ème} édition. Tec & Doc Lavoisier, (France), 455p.
- Carmen R., García-García A., Tesifón P.B.C., Mar R.C., Raquel A.C., Aristidis M., Tsatsakis D. & Antonio F.H. (2016). Exposition professionnelle aux pesticides et effets néfastes sur la santé au niveau clinique, hématologique et biochimique. *Life Sciences*, 145 : 274–283.
- Cassagnes L.E. (2015). Quinone-quinone reductase 2 redox cycle and consequences on the production of reactive oxygen species in the cellular context. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse 3 Paul Sabatier(Toulouse, France), 147 p.
- CEE. (1991). Directive 91/414/CEE du Conseil, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, 40 p. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000339052>. Consulté le 22/5/2022.
- Chandra S.J., Sandhya S., Vinod K.R., David B., Sudhakar K. & Chaitanya R. (2012). Plant toxins-useful and harmful effects. *Hygeia Journal for drugs and medicines*, 4 (1) : 79-90.
- Cheeke P.R. (1998). *Natural toxicants in feeds, forages and poisonous plants*. 2nd édition. Interstate Publishers, Danville (Québec), 479p.
- Cherra S. & Djeddou A. (2018). Evaluation de la contamination de la laitue cultivée par certains métaux lourds. Mémoire de master, Faculté des Science de la Nature et de la Vie, Université Med -SeddikBenyahia – Jijel (Jijel, Algérie), 53 p.
- Chidiebere M.E., Omoja V., Ekere S.O. & Uchendu C. (2015). Effects of ethanolic fruit extract of *Picralima nitida* (Stapf) on fertility of pregnant rats. *Comparative Clinical Pathology*, 24 : 269- 273.

- Crete P. (1965). Précis de botanique : systématiques des angiospermes. Tome 2, 2ème édition. Masson, Paris (France), 430 p.
- Currie C., Zanotti C., Morgan A., Currie D., De Looze M., Roberts C., Samdal O., Smith O.R.F. & Barnekow V. (2012). Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen Health Policy for Children and Adolescents, 252 p.
- Dahamna S., Sekfali N. & Walker C.H. (2004). Biochemical indicators of hepatotoxic effects of pesticides. *Communication in Agricultural and Applied Biological Sciences*, 69(4) : 821-828.
- Dalziel J.M. (1955) The Useful Plants of West-Tropical Africa. Crown Agents for Oversea Governments and Administration, London (England), 147 p.
- Dasofunjo K., Asuk A.A., Ezugwu H.C., Nwodo O.F.C. & Olatunji T.L. (2013). Aphrodisiac Effect of ethanol extract of *Piliostigma thonningii* Leaf on male Albino Wistar rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(10) : 130-135.
- David J.H. & Edinburgh R.B.G. (2008). Fruit de *Xylopea aethiopica*. 1p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=1676#. Consulté le 22/2/2022.
- David Y. (2019). Intoxication à Abatta : voici ce qui a tué les 08 buveurs de "koutoukou". 5p.. <https://www.afrique-sur7.ci/429949-intoxication-abatta-buveurs-koutoukou>. Consulté le 22/2/2021
- De Jussieu A.H.L. (1830). Mémoire sur les groupes des Méliacées. *Bulletin des Sciences Naturelles et de Géologie*, 23 : 234-241.
- Denia A., Kraimia C. & Guesmia M. (2021). Revue bibliographique Contribue à la connaissance de la toxicité de quelques dérivés des Métaux lourds sur les rats et les lapins. Mémoire de Master, Option : Biologie et physiologie de la reproduction, Université de Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi (Oum-el-Bouaghi, Algérie), 71 p.
- Deshpande S.S. (2002). Handbook of food toxicology. 1St édition. Marcel Dekker, (Etat Unis), 920 p.
- Diboh E. (2014). Effet d'une alcoolisation aigüe au koutoukou sur l'attention et la mémoire des jeunes scolarisés de la ville d'Abidjan (Côte d'Ivoire), Thèse de Doctorat, Université Félix Houphouët Boigny (Abidjan, Cote d'ivoire), 393 p.

- Dijcker J.C., Hagen-Plantinga E.A. & Hendriks W.H. (2012). Changes in dietary macronutrient profile do not appear to affect endogenous urinary oxalate excretion in healthy adult cats. *The Veterinary Journal*, 194(2) : 235-239.
- Djah F.M., Kouassi K.G., Amadou L.D. & Amani L.L. (2018). Typologie et composition des "bitters", macérés alcooliques traditionnels, chez les Anyi-Ndenye et Anyi-Sanwi, Est et Sud-Est de la Côte d'Ivoire. *Afrique Science*, 14(1) : 146 – 155.
- Djingova R. & Kuleff I. (2000). Instrumental techniques for trace analysis. In : Trace Metals in the Environment, Elsevier, 4 : 137-185.
- Dominique C.V. (2013). Cholestase. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 20(8) : 618-627.
- Donald A.L. & Billie M.Y. (1978). The Toxicity of plant alkaloids: an Ecogeographic Perspective. *Biochemical Systematics and Ecology*, 6(1) : 61- 76.
- Donatus E.O. (2007). Nigerian Medicinal Plants II. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnolog*, 1(1) : 97-102.
- Druart C. (2011). Effets des pesticides de la vigne sur le cycle biologique de l'escargot dans divers contextes d'exposition. Thèse de Doctorat, Université de Franche-Comté, (Besançon, France), 316 p.
- Duraffourd C. & Lapraz. J.C. (2002). Traité de phytothérapie clinique : Endobiogénie et médecine. Ed Masson. Paris (France), 62 p.
- Dwivedi S.K., & Dey S. (2002). Medicinal herbs: a potential source of toxic metal exposure for man and animals in India. *Archives of Environmental Health*, 57 : 229-231.
- Effo K. E. (2018). Activité hépatoprotectrice de *Alchornea cordifolia* (Euphorbiaceae) dans un modèle animal d'hépatotoxicité induite par les médicaments antituberculeux. Thèse de Doctorat, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët Boigny (Abidjan, Côte d'ivoire), 380 p.
- Ejeh S.A., Abu H.A., Onyeyili P.A., Abenga J.N., Ogbe R.J. & Abalaka S.E. (2023). Acute and subacute toxicological evaluation of ethanol extract of *Alchornea cordifolia* leaves in wistar rats. *Scientific African*, 19(e01575) : 1-11.
- Ekissi A.C., Kouamé Kan B., Koko A.C., Koffi K.L.M. & Kati-Coulibaly S. (2021). Différents usages d'*Alchornea cordifolia* (euphorbiaceae) dans la localité de Daloa (Côte d'Ivoire). *Journal of Applied Biosciences*, 160 : 16507-16520.
- Elliott J., Gregory F.G & Westropp J.L. (2017). BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology. Third Edition. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, Manson, London (Angleterre), 360 p.

- Endougou E.A.M. (2015). *Neoboutoniamelleri* var *velutina* (Prain) Pax & K. Hoffm (Euphorbiaceae) : Evaluation des propriétés hépatoprotectrice et antioxydante. Thèse de Doctorat en biologie, Université de Lille (France), 195 p.
- Essoham A., Gnatoulma K., Gerard A. T., Manuel R., Adjoa H.A., Pélagie E.T., Komlan B., Tchadjabo T., Yaovi A., Achim H., Laura E.L. & Simplicie D.K. (2020). Toxicity, chemical composition, anti-inflammatory and antioxidant activities of plants used for the treatment of helminth infections in the Kara and Central region of Togo. *Journal of Applied Biosciences*, 156 : 16114-16131.
- Etame L.G., Yinyang J., Okalla E. C., Makondo B. V., Ngaba G. P., Mpondo M. E. & Dibong S.D. (2017). Etude de la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait au vin des graines de *Carica papaya* Linn. *Journal of Applied Biosciences*, 120 : 12077-12085.
- Ezeokeke E.E., Ene A.C. & Igwe C.U. (2017). Sub-Acute Toxicity Studies of *Alchornea cordifolia* Leaf Extract in Swiss Albino Rats. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 8(2) : 1-6.
- Fakeye T.O., Awe S.O., Odelola H.A., Ola-Davies O.E., Itiola O.A. & Obajuluwa T. (2004). Evaluation of Valuation of Toxicity Profile of an Alkaloidal Fraction of the Stem Bark of *Picralima nitida* (Fam. Apocynaceae). *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 4(3) : 37-45.
- Fasce F., Clin & Chem (1982). CHOLESTEROL Test enzymatic colorimétrique (CHOD – PAP). *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 156(2) : 380-385.
- Fatto D.N.M. (2017). Activités Analgésique Morphinique, Antioxydante, Antiinflammatoire et qualité de « Sarenta » : Un remède traditionnel à base de plantes. Thèse de Doctorat en pharmacie, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire), 203 p.
- Finkelstein V.A. & Goldfarb D.S. (2006). Strategies for preventing calcium oxalate stones. *Canadian Medical Association Journal*, 174(10) : 1407-1409.
- Foley W. J. (1992). Nitrogen and energy retention and acid-base status in the common ringtail possum (*Pseudocheirus peregrinus*): evidence of the effects of absorbed allelochemicals. *Physiological Zoology*, 65(2) : 403-421.
- Fossati P., Prencipe I., Clin. & Chem N. (1982). Triglycerides : méthode colorimétrique enzymatique (GOD-PAP). *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 156(2) : 360-365.
- Foster-Powell K., Holt S.H. & Brand-Miller J.C. (2002). International table of glycemc index and glycemc load values. *American Journal of Clinical Nutrition*; 76(1) : 5-56.
- Frank C.L.U. (1992). Toxicologie, Données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Masson, Paris (France), 73-202.

- Fytianos K., Katsianis G., Triantafyllou P. & Zachariadis G. (2001). Accumulation of Heavy metals in vegetables grown in an industrial area in relation to soil. *Bulletin of Environmental contamination and toxicology*, 67(3) : 423-430.
- Gamaniél K.S. (2000). Toxicity from Medicinal plants and their products. *Nigerian Journal of Natural Products and Medicine*, 4 : 4-8.
- Gbogbo M. (2015). Biotolerance chez le Rat Wistar albinos de l'extrait total aqueux et de l'extrait d'acetate d'ethyle des écorces de tige de *Spondias mombin* L. (Anacardiaceae), plante utilisée dans le traitement traditionnel des troubles digestifs en Côte d'Ivoire. Thèse de Doctorat, UFR des Sciences de la Nature, Université Nangui Abrogoua (Abidjan, Côte d'Ivoire), 144 p.
- 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.
- George P. (2011). Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants - An overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 06 : 40-44.
- Georgiou M., Sianidon L., Hatzis T., Papadatos J. & Kouselini S.A. (1988). Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera*. L. *Clinical Toxicology*, 26(7) : 487-493.
- Ghislain C.A., Elie A.P., Flora J.C. & Achille E.A. (2017). Importance ethnobotanique et valeur d'usage de *Picralima nitida* (Stapf) au Sud-Bénin (Afrique de l'Ouest). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 11(5) : 1979-1993.
- Gilles G. (2004). Notions de Toxicologie. Commission des normes, de l'équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail, Québec (Canada), 53 p.
- Gnagbo A., Koffi K.A., Koffi A.B., Kouamé D., Goné Bi B.Z. & Adou Y.C.Y. (2018). Valeurs d'usage et importance Socio-économique de *Piper guineense* Schumach. & Thonn. (Piperaceae) chez les populations riveraines du parc National d'Azagny (Sud Côte d'Ivoire). *Revue de l'Environnement et de la Biodiversité-PASRES*, 2(2) : 31-41.
- Gnahoué G., Koné A., Kouadio K.J. & Kouakou K. (2021). Assessment of the acute, subacute and Subchronic toxicity of a total aqueous extract of leaves of *Alchornea cordifolia* (Schumach and Thonn) Müll Arg (Euphorbiaceae) on rats Wistar. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 10(1) : 1609-1614.
- Guedje N.M. (1996). Evaluation écologique de quelques produits Forestiers nonligneux (PFNL) de la région de Bipindi-Akom II : abondance, distribution et impact des récoltes sur les peuplements. Rapport d'étude de l'Université de Yaoundé I-Programme Tropenbos, (Cameroun), 40 p.

- Guha-Mazumder D.N., Haque R., Ghosh N., De B.K., Santra A., Chakraborti D. & Smith A.H. (2000). Arsenic in drinking water and the prevalence of respiratory effects in West Bengal, India. *International Journal of Epidemiology*, 29(6) : 1047-1052.
- Guiraud A. (2006). Etude des effets et des mécanismes cardioprotecteurs de l'éthanol chez le rat. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier- Grenoble 1 (Grenoble, France), 306 p.
- Gutmann I. & Bergmeyer H.U. (1974). Methods of enzymatic Analysis. *Academic Press*, 4:1794-1798.
- Hachoumi I. (2013). Analyse et dosage des résidus de carbamates dans la pomme par HPLC. Mémoire de Master des Sciences et techniques, Université Hassan II Mohammedia-Casablanca (Cassablanca, Maroc), 70 p.
- Hage D.S. (2013). Reference module in chemistry, molecular sciences and chemical engineering. *Open Acces Journal*, 4(1) : 142-167.
- Hamid E.H., Moncef B., Assia B., HindTazougart & Rachid B. (2018). Dépistage Phytochimique d'une plante médicinale : L *Mentha Spicata*. *American Journal of Innovative Research and Applied Sciences*, 7(4) : 226-233.
- Hamon J.F. & Camara P.A. (2000). Toxicité des distillats de vin de palme: Approche Bromathologique et Clinique. *Kabaro I*, 1(2) : 133-140.
- Hamon J.F., Camara P.A., Adou F.J-B. & Yao K.M. (2002). Goûts et habitude en matière de consommation d'alcool dans le sud et le centre-nord de la Côte d'Ivoire : enquête sur 3428 sujets. *Afrique Biomédicale*, 3(7) : 19-26.
- Hanelt P., Kilian R. & Kilian W. (2001). Mansfeld's Encyclopedia of Agricultural and Horticultural Crops (except ornamentals). First English Edition. Springer. Berlin (Allemagne), 3641 p.
- Hans-Jügen V.M. (1983). Arbres et arbustes du sahel: leurs caractéristiques et leurs utilisations. Eshborn, (Allemagne), 531p.
- Haque R., Guha-Mazumder D.N., Samanta S., Ghosh N., Kalman D., Smith M.M., Mitra S., Santra A., Lahiri S., Das S., De B.K. & Smith A.H. (2003). Arsenic in Drinking Water and Skin Lesions: Dose-Response Data from West Bengal, India. *Epidemiology*, 14(2) : 174-182.
- 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.
- Harouna N. (2020). Plantes médicinales utilisées dans la prise en charge de la dysfonction érectile par les tradipraticiens de l'Association « Ton De Pena » à Bamako. Thèse de

- Doctorat, Faculté de Pharmacie, Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (Bamako, Mali), 111 p.
- Hatch R.C., Jain A.V., Weirs R. & Clark J.D. (1982). Toxicologic study of carboxy atractyloside in rats treated with enzyme inducers and inhibitors and glutathione precursor and depletor. *American Journal of Veterinary Research*, 43(1) : 111-116.
- Havsteen B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3) : 67-202.
- Hedili A., Warnet J.M., Thevenin M., Martin C., Yacoub M. & Claude J.R. (1989). Biochemical investigation of *Atractylis gummifera* L. hepatotoxicity in the rat. *Archives of Toxicology Supplement*, 13 : 312-315.
- 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.
- Hnatyszyn O., Moxatelli V., Rondina R., Costa M., Arranz C., Balaszczuk A., Coussio J. & Ferraro G. (2004). Flavonoids from achiyoclinesatureiodes with relaxant effects on the smooth muscle of Guinea pig corpus cavernosum. *Phytomedicine*, 11(4) : 366-369.
- Hodgson E. & Cunny H. (2010). Toxicity Testing. In: A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. John Wiley and Sons, New Jersey (Etats – Unis) : 409-456.
- Holstein S.A. & Hohl R.J. (2004). Isoprenoids: Remarkable diversity of form and function. *Lipids*, 39(4) : 293–309.
- Hopkins W.G. (2003). Molécule et métabolisme. In : Physiologie végétale. Edition De Boeck, Bruxelles (France) : 268 -283.
- Hossain H., Jahan I.A., Howlader S.I., Dey S.K. & Hira A. (2013). Phytochemical screening and anti-nociceptive properties of the ethanolic leaf extract of *Trema cannabina* Lour. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 1(3) : 103-108.
- Houmènou V., Adjatin A., Gbénou F.A.J. & Akoègninou A. (2018). Etude phytochimique et de cytotoxicité de quelques plantes utilisées dans le traitement de la stérilité féminine au Sud-Bénin. *European Scientific Journal*, 14(6) : 156-171.
- ICH (International Conference of Harmonization). (2014). L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : Q3D : Directive concernant les impuretés élémentaires, 111 p.
- Imar D.S. (2011). Pratiques traditionnelles, valeur alimentaire et toxicité du taro (*Colocasia esculenta* L. SCHOTT) produit au Tchad. Thèse de Doctorat, Université Blaise Pascal, Auvergne (France), 141 p.

- Imar DS. (2001). Contribution à l'étude de quelques propriétés fonctionnelles, nutritionnelles et sensorielles des farines de taro (*Colocasia esculenta*). Mémoire de DEA, Université de Ngaoundéré (Cameroun), 99 p.
- Inserm (1999). Plomb dans l'environnement : quels risques pour la santé ? Synthèse et recommandations. Edition Inserm, Paris (France), 451 p.
- Inserm (2003). Alcool: dommages sociaux, abus et dépendance. Expertise collective. Edition inserm, Paris (France), 536 p.
- Intagliata N.M., Henry Z.H., Maitland H., Shah N.L., Argo C.K., Northup P.G., Caldwell S.H. (2019). Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Digestive diseases and sciences*, 61(6) : 1721-1727.
- Iroegbu C.U. & Chukwuemeka N.K. (2005). Evaluation of the antibacterial properties of *Picralima nitida* Stem bark extracts. *International Journal of Molecular Medicine and Advance Sciences*, 1(2) : 182-189.
- Jean-Blain C. & Grisvard M. (1973). Les Plantes vénéneuses : Toxicologie. La Maison Rustique, Paris (France), 139 p.
- Jean-blain C. (2000). Aspects nutritionnels et toxicologiques des tanins. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 149 : 911-920.
- Jeroen B., Irene K., Joep V.L.J. & Jan O. (2004). Pesticides: composition, use and risks. 2nd édition. Agromisa Foundation: Wageningen (Netherlands), 88 p.
- Jos S. (2007). Photographie de la feuille de *Ficus ovata*. 1 p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=720#image=60290. Consulté le 22/3/2023.
- Justicia J., Oltra J.E., Barrero A.F., Guadano A., Gonzalez-Coloma A. & Cuerva J.M. (2005). Total synthesis of 3-hydroxydrimanes mediated by titanocene (III) - évaluation of their antifeedant activity. *European Journal of Organic Chemistry*, 4 : 712-718.
- Kalome F.E. (2007). Extraction de quelques principes actifs majeurs des plantes médicinales de la Famille de Rubiaceae. Mémoire de DEA, Faculté des Sciences, Université de Kisangani (Congo RDC), 51 p.
- Kamoun P., Leroux J.P. & Demaugr F., (1993). Aide mémoire de Biochimie. Vième édition. Médecine -Sciences Flammarion, Paris (France), 174 p.
- Kandé B., Konan Y., Kouadio E.A. & Koné M.W. (2018). Enquête sur l'utilisation et l'effet des médicaments à base de plantes chez les patients hépatiques hospitalisés au Service de

- médecine et d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody en Côte d'Ivoire. *Journal des biosciences appliquées*, 130(1) : 13220 - 13231.
- 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.
- Kerharo J. & Adam J.G. (1974). La pharmacopée sénégalaise traditionnelle, Plantes médicinales et toxiques. Editions Vigot et Frères, Paris (France), 778 p.
- Kerharo J. & Bouquet A. (1950). Plantes médicinales et toxiques de la Côte d'Ivoire-Haute-Volta. Mission d'étude de la pharmacopée indigène en AOF, Vigot et Frères, Paris (France), 293 p.
- Khajja B.S., Sharma M., Singh R. & Mathur G.K. (2011). Forensic Study of Indian Toxicological Plants as Botanical Weapon (BW) : A Review. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, 1(4) : 1-5.
- Kiranmai G.& Kiran K. (2014). Antibacterial activity of tecomastans against gram positive and gram-negative bacteria. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(1) : 30-34.
- Koechel D.A. & Krejci M.E. (1993). Extra renal and direct renal actions of atractyloside contributes to its acute nephrotoxicity in pentobarbital anaesthetized dogs. *Toxicology*, 79(1) : 45-66.
- Koffi F.C.R., Adou M. & Assemand E. (2019). Evaluation de la qualité du Koutoukou liée aux différents procédés de fabrication traditionnelle dans les grandes zones de production en Côte d'Ivoire. *Journal of Applied Biosciences*, 143 : 14635-14648.
- Koffi N., Beugré K., Guédé N., Zirih D. & Laurent A. (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature*, 6(1) : 1-15.
- Koffi S.E., Nébié R.H.C., Eloh K., Agbodan A.K., Dotse K. & Koumaglo H.K. (2012). Composition chimique et activité insecticide de l'huile essentielle des fruits de *Xylopi aethiopica* (Dunal) A. Rich (Annonaceae) sur *Callosobruchus maculatus*. *Journal de la Société ouest-africaine de chimie*, (34) : 71-77.

- Kolawole S.O., Kolawole O.T. & Akanji M.A. (2011). Effects of aqueous extract of *Khaya senegalensis* Stem bark on biochemical and hematological Parameters in Rats. *Journal of Pharmaco and Toxicology*, 6 : 602-607.
- Konda A. (2008). Photographie d'une liane de *Piper guineense*. 1 p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=2392#image=79577. Consulté le 22/2/2023.
- Konda A. (2015). Photographie du fruit de *Monodora myristica*. 1p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=2254#. Consulté le 22/2/2023, 1 p.
- Kouadio A.J.F. (2005). Culture, économie et société : Approche socio-anthropologique du rapport à l'argent chez les Ivoiriens (cas de la population de YAHSEI dans la commune de Yopougon). Mémoire de Maîtrise en Sociologie, UFR Sciences de l'Homme et de la Société, Université Félix Houphouët Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire), 60 p.
- Kouassi G.K., Djah F.M., Kouakou L.K., Amadou L.D. & Amani L.L. (2023). Trade and consumption of bitters, alcoholic macerates, in the district of Abidjan (southern Côte d'Ivoire). *Journal of Medicinal Plants Studies*, 11(1) : 113-125.
- Kouassi G.K., Kouakou L.K., Oussou J.B.N.G., Malan F.D. & Yapou P.A. (2022). Acute toxicity and effect of subacute administration of "4 heures du matin" bitters on anthropometric and hematological parameters in Wistar rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 19(02) : 121–130.
- Kouassi K.G. (2015). Etude ethnobotanique des plantes employées dans la confection des «bitters», macérations alcooliques traditionnelles, chez les Agni-Ndenye et les Agni Sanwi (Est et Sud-Est de la Côte d'Ivoire). Mémoire de Master, Université Nangui Abrogoua (Abidjan, Côte d'Ivoire), 42 p.
- Koudoro Y.A., Agbangnan D., Pascal C., Bothon S.R., Bogninou G.A.A., Avlessi F. & Sohounhloue C. K. D. (2018). Métabolites secondaires et activités biologiques des extraits de l'écorce de tronc de *Khaya senegalensis*, une plante à usage vétérinaire récoltée au Bénin. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 23(4) : 441-450.
- Koudou D. (2019). Toxicité subchronique chez le rat de l'extrait d'acétate d'éthyle des feuilles de *Holarrhena floribunda* (g. Don). Durand & Schinz, une plante utilisée dans le traitement traditionnel du diabète en Côte d'Ivoire. Thèse de Doctorat, Université Nangui Abrogoua (Abidjan, Côte d'Ivoire), 328 p.

- Kouitchou L.B.M., Kouam J., Paul A. & Etoa F.X. (2008). Phytochemical screening and toxicological profile of methanolic extract of *Picralima nitida* fruit-rind (Apocynaceae). *Toxicological and Environmental Chemistry*, 90(4) : 815-828.
- Kouzayha A. (2011). Développement des méthodes analytiques pour la détection et la quantification de traces des HAP et de pesticides dans l'eau. Application à l'évaluation de la qualité des eaux libanaises. Thèse de Doctorat. Ecole doctorale des Sciences Chimiques, Université Bordeaux 1 (Bordeaux, France), 211p.
- 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. Thèse de Doctorat, Museum national d'histoire naturelle (Paris, France), 128 p.
- Kuete V., Nana F., Ngameni B., Mbaveng T., Keumedjio F. & Ngadjui T. (2009). Antimicrobial activity of the crude extract, fractions and compounds from stem bark of *Ficus ovata* (Moraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 124(3) : 556-561.
- Kushal K., Sabeena S. & Ashish K. (2017). Acute and sub-acute toxicological evaluation of lyophilized *Nymphaea x rubra* Roxb. ex Andrews rhizome extract, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88: 12-21.
- Lake B. (1999). Coumarin Metabolism, Toxicity and Carcinogenicity: Relevance for Human Risk Assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 37(4) : 423-453.
- Latham P. (2018). Rameaux feuillés de *Xylopea aethiopica*. Consulté le 25/5/2020, 1 p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=1676#.
- Leclercq I. & Sempoux C. (2006). Hépatopathie non alcoolique : de la stéatose à la cirrhose. *Acta Endoscopica*, 36 : 299-314.
- Lee J.S., Moon T., Kim T.H., Kim, S.Y., Choi J.Y., Lee K.B., Kwon Y.J., Song S.H, Kim S.H., Kim H., Hwang H.K., Kim M.J. & Lee Y.K. (2016). Deep Vein Thrombosis in Patients with Pulmonary Embolism : Prevalance, Clinical Significance and Outcome. *Vascular Specialist International*, 32(4) : 166-174.
- Lee K.W., Kim Y.J., Lee H.J. & Lee C.Y. (2003). Cacao has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *Food Chemistry*, 51 : 7292-7295.
- Lepri F. G, Chaves E.S., Vieira M.A., Ribeiro A.S., Curtius A.J., De Oliveira L.C.C., De Campos R.C. (2011). Determination of trace elements in vegetable oils and biodiesel by atomic spectrometric techniques. A review. *Applied Spectroscopy Reviews*, 46 : 173-204.

- Linfodrome (2016). Maféré : du Koutoukou Fait 2 Morts. 3 p. <https://www.linfodrome.com/faits-et-mefaits/28080-mafere-du-koutoukou-fait-2-morts>. Consulté, 25/2/ 2022.
- Linnaeus C. (1753) Species Plantarum. 1 St Edition, ELaurentii Salvii, Holmiae, Stockholm (Suède), 560 p.
- Linnaeus C. (1782). Supplementum Plantarum. Impensis Orphanotrophii (Allemagne), 281 p.
- Lombardi G., Lanzirotti A., Qualls C., Socola F., Ali A.M. & Appenzeller O. (2012). Five hundred years of mercury exposure and adaptation. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 1-10.
- Loomis T.A. & Hayes A.W. (1996). Loomis's essentials of toxicology. 4th edition. Academic press, California (Angleterre), 282 p.
- Loudjani F. (2011). The protective role of vitamin C and virgin olive oil in Wistar rats fed a Pb contaminated diet. Thesis of Doctorat, Faculty of Sciences, Université of Annaba (Algérie), 140 p.
- Malan D.F., Kouassi K.G., Diop A.L. & Litta A.L. (2018). Typologie et composition des bitters, macérés alcooliques traditionnels, chez les Anyi-Ndenye et Anyi-Sanwi, Est et Sud-Est de la Côte d'Ivoire. *Afrique Science*, 14(1) : 146-155.
- 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., Vangah-Manda M.O, Kroa E. & Dano D.S. (2017). Étude des toxicités aiguë et subaiguë du remède nature utiliser dans le traitement du Paludisme. *Revue Ivoirienne des sciences et technologie*, 29: 145-158.
- Mandal K.B. & Suzuki K.T. (2002). Arsenic round the world: a review. *Talanta*, 58 : 201-235.
- Marieb E.N. & Hoehn K., (2015). Anatomie et physiologie humaines. 9ème édition. Pearson, New York (Etats-Unis), 58 : 1023-1038.
- Martin T., Stair E.L. & Dawson L. (1986). Cockerbur poisoning in cattle. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 189(5) : 562-563.
- Martínez-Francés V., Rivera D., Obon C., Alcaraz F. & Ríos S. (2021). Medicinal plants in traditional herbal wines and liquors in the East of Spain and the Balearic Islands. *Frontiers in Pharmacology*, 12 : 1-20.
- Massaux C. (2012). Polyphénols : des alliés pour la santé. *Abeilles & cie*, 146 : 150.
- Massey L.K. (2007). Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(7) : 1191-1194.

- Mathias K.K., Yolande A.A., Justin S.S. & Henri M. G. (2014). Evaluation de l'exposition de la population aux métaux traces (cadmium, mercure, plomb) à travers la consommation des viandes et abats de boeuf et de porc importé. *International Journal Biology. Chemical Science.*, 8(4) : 1594-1603
- Matsuura H.N. & Fett-Neto A.G. (2015). Plant alkaloids: main features, toxicity, and mechanisms of action. *Plant toxins*, 6 : 1-15.
- Mavar-Manga H., Haddad M., Pieters L. & Baccelli C. (2008). Anti-inflammatory compounds from leaves and root bark of *Alchornea cordifolia* (Schumach. & Thonn.) Müll. Arg. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(1) : 25-29.
- Meike P. (2017). Photographie des Rameau Feuillées de *Monodora myristica*. 1 p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=2254#. Consulté le 22/02/2023.
- Mensbrugue G. (1966). Germination et Plantules des Essences Arborées de la forêt dense et humide de la Côte d'Ivoire. Seine, Paris (France), 101 p.
- Merghem M., Dahamna S., Rezzagui A., Boussahel S., Belguet A., Dehimi K. & Harzallah D. (2013). Acute and chronic toxicity of aqueous extract of *Ruta montana* L. in rodents. *Pharmacognosy Communications*, 3(2) : 50-57.
- Michael H.D. & Pallavi P. (2023). Taux élevés du cholestérol HDL (HDL-C). 35 p. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/dyslipid%C3%A9mies/taux-%C3%A9lev%C3%A9s-de-lipoprot%C3%A9ines-de-haute-densit%C3%A9-hdl>. Consulté le 12/02/2024.
- Middendorf P.J. & Williams P.L. (2000). Principles of toxicology. In : Environmental and Industrial Applications. 2nd édition. John Wiley & Sons, Canada : 129-144.
- Miediegha O.A-F., Owaba A.D.C.B-F. & Okori-West L. (2022). Acute Toxicity Studies, Physicochemical and GC/MS Analyses of *Monodora myristica* (Gaertn.) Dunal Oil. *Nigerian Journal of Pharmaceutical Research*, 18 (1) : 91-99.
- Mitaine-Offer A.C., Djoukeng D.E. J., Azefack T.L., Bouda H., Lerche H., Lontsi D. & Lacaille-Dubois M.A. (2003). Constituents of the leaves of *Eucalyptus saligna*. *Biochemical. Systematics and Ecology*, 31 : 1457–1460.
- Mohammed D & Bukar B. (2014). Comparative acute toxicity effect of the aqueous extract of *Ficus ovata* vaht on white albino rats. *Bulletin of Pure & Applied Sciences- Zoology*, (1-2) : 7-11.
- Mohod C.V. & Dhote J. (2013). Review of the heavy metals in drinking water and their effect on human health. *International Journal of Innovative Research in Science*, 2 : 2992-2996.

- Moignet A., Donadieu J., Fontbrune F.S. & Lamy T. (2012). Les neutropénies chroniques et sévères de l'adulte. *Hématologie (Montrouge)*, 18(6) : 339-353.
- Monday I.A., Ndifereke D.E., Usenobong F.U., Nsikan M.U., Enomfon J.A. & Ekaette U.E. (2013). Acute toxicity, biochemical and haematological study of Aframomum melegueta seed oil in male Wistar albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 150 : 590-594.
- Monks T.J., Hanzlik, R.P., Cohen G.M., Ross D. & Graham D.G. (1992). Quinone chemistry and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 112 (1) : 2-16.
- Mouellet M. (2004). Screening phytochimique de deux espèces de plantes : *Crotalaria retusa* L (Papilionaceae) et *Hallea ciliata* Aubrev & Pellegr. (Rubiaceae) récoltées au Gabon. Thèse de Doctorat, Université de Bamako (Bamako, Mali), 88 p.
- MSHP. (Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique). (2018). Pharmacopée Ivoirienne, 1^{ère} édition, Centre National de Documentation Juridique, Abidjan (République de Côte d'Ivoire), 205 p.
- Mukazayire M.J., Allaey V., Calderon P.B., Stévigny C., Bigendako M.J. & Duez P. (2010). Evaluation of the Hepatotoxic and Hepatoprotective effect of Rwandese Herbal drugs on In Vivo (guinea pigs barbiturate-induced sleeping time) and In Vitro (rat precision cut Civer Slices, PCLS) models. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62: 3- 7.
- N'guessan K., Kadja B., Zirih G.N., Traoré D. & Aké-Assi. (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte d'Ivoire). *Sciences et Nature*, 6(1) : 1-15.
- Nazima B., Manoharan V. & Prabu S.M. (2014). Cadmium toxicity: oxidative stress and organ dysfunction. *Journal of Toxicology*, 4 : 14-31.
- Ndhlala A.R., Ncube B., Okem A., Mulaudzi R.B. & Van Staden J. (2013). Toxicology of some important medicinal plants in southern Africa. *Food and Chemical Toxicology*. 62 : 609-621.
- Nebojsa I., Schmidt B.M., Poulev A. & Raskin I. (2010). Toxicological evaluation of Grains of Paradise (*Aframomum melegueta*) [Roscoe] K. Schum. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2) : 352-356.
- Nguyen M. (2018). L'association entre la sarcopénie et le pronostic des patients cirrhotiques dans le contexte de la transplantation hépatique. 56 p. https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/21447/Nguyen_Mimosa_2018_travail_dirige.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Consulté le 23/3/2022.

- Nkono B.L.N.Y., Sokeng S.D., Dzeufiet D.P.D., Longo F. & Kamtchouing P. (2015). Subchronic toxicity of aqueous extract of *Alstonia boonei* de Wild. (Apocynaceae) stem bark in normal rats. *International Journal of pharmacology and toxicology*, 3(1) : 5-10.
- Northup P.G., Garcia-Pagan J.C., Garcia-Tsao G., Intagliata N.M., Superina R.A., Roberts L.N., Lisman T. & Valla C.D. (2020). Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease. *Hepatology*, 73(1) : 366-413.
- Noundou X.S. Krause R.W.M., Van Vuuren S.F., Tantoh Ndinteh D. & Olivier D.K. (2016). Antibacterial effects of *Alchornea cordifolia* (Schumach. and Thonn.) Müll. Arg extracts and compounds on gastrointestinal, skin, respiratory and urinary tract pathogens. *Journal of Ethnopharmacology*, 179 : 76-82.
- Nwachukwu C.U., Ume N.C., Obasi M.N., Nzewuihe G.U. & Onyirioha C. (2010). The qualitative uses of some medicinal plants in Ikeduru LGA of Imo state. Nigeria. *New York Science Journal*, 3(11) : 132 : 129-134.
- Nwankwo C.S., Ebenezer I.A., Ikpeama A.I. & Asuzu F.O. (2014). The Nutritional and anti-nutritional values of two culinary herbs – Uziza Leaf (*Piper guineense*) and Scent Leaf (*Ocimum gratissium*) Popularly used in Nigeria. *International Journal of Science Engineering Reseach*, 5(12) : 1160-1163.
- Nwosu C.U., Wara S.H., Abubakar M.G. & Ebbo A.A. (2012). Anti-diarrhoeal and Toxicological Studies of Leaf Extracts of *Khaya senegalensis*. *Journal of pharmacology and toxicology*, 7(1) : 1-10.
- O'Hara M., Kiefer D., Farrel K & Kemper K. (1998). A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archive Family Medicine*, 7(6) : 523-536.
- Obafemi A.F.L., Hyacinthe A., Abiodoun P.O., Erick V.B.A. & Anatole L. (2015). Etude bibliographique de trois plantes antidiabétiques de la flore béninoise : *Khaya senegalensis* (Desr) A. Juss (Meliaceae), *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) et *Moringa oleifera* Lam (Moringaceae). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(5) : 2682-2700.
- Obatomi D.K. & Bach P.H. (1998). Biochemistry and toxicology of the diterpenoid glycoside atractyloside. *Food Chemical Toxicology*, 36 (4) :335-346.
- OCDE. (1995). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. OCDE 407, 9 p.
- OCDE. (1998). Série sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces principes. *Environment Directorate. Chemicals Group And Management Committee*, (98) : 17 : 22-23.

- OCDE. (2008). 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.
- Oduola T., Popoola G.B., Avwioro O.G., Oduola T.A., Ademosun A.A & Lawal M.O. (2007). Use of *Jatropha gossypifolia* stem latex as a haemostatic agent: how safe is it?. *Journal de recherche sur les plantes médicinales*, 1(1) : 014-017.
- OECD. (2001). Guidelines for the Testing of Chemicals / Section 4: Health Effects Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method. Organization for Economic Cooperation and Development Edition, Paris (France), 14 p.
- Ofeimun J.O., Eze G.I., Okirika O.M. & Uanseoje S.O. (2013). Evaluation of the hepatoprotective effect of the methanol extract of the root of *Uvaria afzelii* (Annonaceae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(10) : 125-129.
- Ogbonnia S.O., Mbaka G.O., Igbokwe N.H., Anyika E.N., Alli P. & Nwakakwa N. (2010). Antimicrobial evaluation, acute and subchronic toxicity studies of Leone Bitters, a Nigerian polyherbal formulation, in rodents. *Agriculture And Biology Journal Of North America*, 1(3) : 366-376.
- Okafor J.C. (1977). Development of forest tree crops for food supplies in Nigeria. *Forest Ecology and Management*, 1 : 235-247.
- Okpekon A.T. (2006). Etude chimique et biologique de plantes ivoiriennes utilisées en médecine traditionnelle en tant qu'antiparasitaires : *Aframomum sceptrum* K. Schum. (Zingiberaceae), *Bridelia ferruginea* Benth. (Euphorbiaceae), *Isolona cooperi* Hutch. & Dalz. et *Uvaria afzelii* Sc. Elliot (Annonaceae). Thèse de Doctorat, Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry, Université Paris-Sud XI (Paris, France), 248 p.
- Okpekon T., Yolou S., Gleye C., Roblot F., Loiseau P., Bories C., Grellier P., Frappier F., Laurens A. & Hocquemiller R. (2004). Antiparasitic activities of medicinal plants used in Ivory Coast. *Journal of Ethnopharmacol*, 90 : 91-97.
- Okwute S.K. (1992). Plant derived pesticidal and antimicrobial agents for use in Agriculture. A review of phytochemical and biological studies on some Nigerian plants. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 2(1) : 62-70.
- Oliver D. (1868). Flora of Tropical Africa. 1St Edition. Reeve & Co, London (Angleterre), 32 p.
- Olowokudejo J.D., Kadiri A.B. & Travih V.A. (2008). An Ethnobotanical Survey of Herbal Markets and Medicinal Plants in Lagos State of Nigeria. *Ethnobotanical Leaflets*, 12 : 851-65.

- Olson H., Betton G., Robinson D., Thomas K., Monro A., Kolaja G., Lilly P., Sanders J., Sipes G., Bracken W., Dorato M., Van Deun K., Smith P., Berger B. & Heller A. (2000). Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 32(1) : 56-67.
- Olufunsho A., Abdul G.V.C., Gbenga O.A., Sunday A. Bunmi O. & Kofi B. (2019). Toxicological evaluation of *Picralima nitida* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*. *Journal of Ethnopharmacology*, 236 : 205-219.
- OMS. (2006). Projet de strategie régionale visant à réduire les méfaits de l'alcool. Cinquante-septième session du bureau régional du pacifique occidental, 18-22 septembre 2006 Auckland, Nouvelle-Zélande, 24 p.
- Onu A., Saidu Y., Ladan M.J., Bilbis L.S., Aliero A.A. & Sahabi S.M. (2013). Effect of aqueous stem bark extract of *Khaya senegalensis* on some biochemical, haematological and histopathological parameters of rats. *Journal of toxicology*, 1-9.
- Onyenibe N.S., Fowokemi K.T. & Emmanuel O.B. (2015). African Nutmeg (*Monodora myristica*) lowers cholesterol and modulates lipid peroxidation in experimentally induced hypercholesterolemic male Wistar rats. *International Journal of Biomedical Science*, 11 (2) : 86-92.
- OOAS. (2013). Pharmacopée d'Afrique de l'ouest. 1ère édition. Pharmacopée des plantes médicinales de l'Afrique de l'ouest, KS Printcraft GH. LTD. P. O. Box 1074, Knust Junction, Kumasi (Ghana), 254 p.
- Osadebe P.O. & Okoye F.B.C. (2003). Anti-inflammatory effects of crude methanolic extract and fractions of *Alchornea cordifolia* leaves. *Journal of ethnopharmacology*, 89(1) : 19-24.
- Otoo F.L., Koffuor G.A., Ansa C., Mensah K.B., Beneh C. & Ben O.I. (2015). Assessment of an ethanolic seed extract of *Picralima nitida* ([Stapf] Th. and H. Durand) on reproductive hormones and its safety for use. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 4(4) : 293-301.
- Ouahchia C., Cherif H., Hamaidi-cherGUI F., Marzen L., Deradji S., Hemma R., Nouar N. & Saidi F. (2017). Toxicité aiguë et subaiguë des extraits méthanoliques d'*Inula viscosa* L. (*Dittrichia viscosa* L.), *Revue Agrobiologia*, 7(2) : 562-573.
- Ouayogode A. (2021). Etude ethnobotanique, chimique et activités pharmacologiques de plantes et recettes antimalariques de Côte d'Ivoire. Thèse de Doctorat, Spécialité : Chimie des substances naturelles, Université Paris-Saclay (Paris, France), 231 p.

- Overbeck-Rezaeiana K. & Beat H. (2014). Transaminases : quand les doser-comment les interpréter ? *Forum Médical Suisse–Swiss Med Forum*, 14(21) : 422-425.
- Owens C., Baergen R. & Puckettc D. (2014). Online Sources of Herbal Product Information. *American Journal Medicine*, 2(127): 109-115.
- Oyemitan A.I., Kolawole F. & Oyedeji O.A. (2014). Acute toxicity, antinociceptive and anti-inflammatory activity of the essential oil of fresh fruits of *Piper guineense* Schum & Thonn (Piperaceae) in rodents. *Journal of Medicinal Plant Research*, 8(40) : 1191-1197.
- Parc H.H., Lee S., Hee-Young S., Parc S.B., Mi-Sun K., Eun J.C., Thoudam S.K.S., Jeung H.H., Maan-Gee L., Jung E.K., Myung C.H., Taeg K.K., Yeo H.K. & Sang H.K. (2008). Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. *Archives of Pharmacal Research*, 10(31) : 1303-1311.
- Paul L. (2008). Rameaux Feuillés de *Picralima nitida*, 1p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=2359#image=55883. Consulté le 22/2/2023.
- Pekani A.C., Koffi M.Y., Kobenan F.A. & Niangoran F.B. (2008). Approche épidémiologique de la consommation des boissons alcooliques en côte d’ivoire. *Revue Ivoirienne des Science et Technologie*, 12 : 157-171.
- Petchayo T.S. (2022). Identification des principaux phytopathogènes du poivre (*piper nigrum*) de penja et contrôle du dépérissement lent par *trichoderma asperellum* et l’extrait hydroéthanolique de *chromoleana odorata*. Thèse de Doctorat, Université de Yaoundé (Yaoundé, Cameroun), 271 p.
- Philip N.N., Rob C., Suzane M.D., John F.D., Foulerton M., Godfrey E.M., Walmsley M. & Yeoman A. (2017). Guidelines of the managements of abnormal liver blood tests. *Gut*, 67(1) : 6-19.
- Poole A. & Leslie G.B. (1989). *A Practical Approach to Toxicological Investigations*. 1st Ed. Great Britain. Cambridge University Press, Royaume-Uni, 204 p.
- Poole C.F. (2014). Instrumental thin-layer chromatography. *In: Analysis of plant material. Elsevier*, 505-553.
- Poupon R. (2015). Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation. *Hepatology*, 61(6) : 2080-2090.
- Praveen C.V., Pradeep K.J.A. & Bhaskar M. (2012). Cadmium toxicity: a health hazard and a serious environmental problem - an overview. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 2 : 235-246.

- Rakotonirina F.N. (2019). Etudes chimique et toxicologique des extraits de fruits *Aframomum Angustifolium* (Zingiberaceae). Mémoire de Master, Faculté des Sciences domaine et Technologie, Université d'Antananarivo (Madagascar), 59 p.
- Ralph M. (2015). Photographie du fruit de *Picralima nitida*. 1p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=2359#image=75286. Consulté le 22/2/2023.
- Rates S.M.K. (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon: official Journal of the International Society on Toxinology*, 39(5) : 603-613.
- Rimjihim J., Kumar S.S., Uma A., Saurabh K. & Neha S. (2013). Mercury toxicity and its management. *International Research Journal of Pharmacy*, 4 : 38-41.
- Robbins C.T., Hanley T.A., Hagerman A.E., Hjeljord O., Baker D.L., Schwartz C.C. & Mautz W.W. (1987). Role of tannins in defending plants against ruminants: réduction in protein availability. *Ecology*, 68(1) : 98-107.
- Rodolfo H., Cara W., Juliana A.D., Dan A., Mingfu W., James E. & Simon L. (2008). Chemistry, Quality, and Functional Properties of Grains of Paradise (*Aframomum melegueta*), a Rediscovered Spice. *American Chemical Society*, 987(6) : 100-113.
- Rust C. & Gores G.J. (2000). Apoptosis and liver disease. *The American Journal of Medicine*, 108(7) : 567-574.
- Sauvion N., Calatayud P.A., Thierry D. & Marion-Poll F. (2013). Interactions insectes-plantes Edition IRD, Quae. Institut de recherche pour le développement, Marseille (France), 743 p.
- Scoazec J.Y. (1997). Bases fondamentales en biologie. *Hépto-Gastro et Oncologie Digestive*, 4 (1) : 45- 57.
- Senior J.R. (2012). Alanine Aminotransférase: A Clinical and regulatory tool for detecting liver injury—past, present and future. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(3) : 332-339.
- SFH (Société Française Hématologie). (2018). Item 208 – UE 7 Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation. Elsevier, Masson (France) : 31-43.
- Silverthorn D. (2007). Human Physiology : An Integrated Approach. 4 th. Pearson/Benjamin Cummings, San Francisco (Etats-Unis), 859 p.
- Smith A.H. & Smith M.M.H. (2004). Arsenic drinking water regulations in developing countries with extensive exposure. *Toxicology*, 198 : 39-44.
- Sofowora A. (2010). Plantes Médicinales. Editions Médecine Traditionnelle d'Afrique, Karthala, Paris (France), 384 p.

- Starvic B. (1984). Flavonoïdes alimentaires mutagènes. *Federation Proceedings*, 43 : 23-44.
- Stefan P. (2008). Rameaux feuilleux *Alchornea cordifolia*. 1p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=74#image=8018. Consulté 2/2/2023.
- Stefan P. (2009). Graines de *Peper guineense*. 1p. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=2392#image=5343. Consulté le 2/2/2023.
- Stephane B. (2014). L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actualités pharmaceutiques*, 53(538) : 53-55.
- Stickel F., Patsenker E. & Schuppan D. (2005). Herbal hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 5(43) : 901-910.
- 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.
- Stuart B.P., Cole R.J. & Gosser H.S. (1981). Cocklebur (*Xanthium strumarium*, L. var. *strumarium*) intoxication in swine. Review and redefinition of the toxic principle. *Veterinary Pathology*, 18(3) : 368-383.
- Takin M., Ahokpè M., Zohoun L., Assou E., Aivodji N., Agossou E. & Sezan A. (2014). Effect of total *Khaya senegalensis* (Meliaceae) barks extracts on hepatic liberation of glucose. *National Journal of Physiology, Pharmacy and pharmacology*, 2(4): 105-110.
- Takin M., Sabbas A., Alphonse S., Sèlidji E.A. & Lamine B. (2013). Bioactivity, therapeutic utility and toxicological risks of *Khaya senegalensis*. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 1(4) : 122-129.
- Tanou T. (2016). Le Koutoukou fait un mort, trois personnes dans un état critique. 3 p. <https://www.linfodrome.com/faits-divers/29638-le-koutoukou-fait-un-mort-trois>. Consulté le 25/2/2023.
- Tehoua L., Datté Y.J. & Offoumou A.M. (2011). Alcoolisation chronique des rats (*Rattus norvegicus*) de souche Wistar à une eau-de-vie traditionnelle produit en Côte d'Ivoire (Koutoukou). *Journal des biosciences appliquées*, 41 : 2772 – 2779.
- Tembe-Fokunang A.E., Ntungwen Fokunang C., Ngameni B., Barkwan S., Hoare G., Gatsing D., Ngadjui B.T. & Tomkins P. (2018). Pre-clinical in vitro investigation of the cytotoxic effect of *Ficus* species on hepatoma G2 cells using two standard toxicity assays. *International Journal of Biological Chemical Sciences*, 12(1) : 11-23.

- Temitope O., Lawal K.A. Jimoh B. & Adeniyi A. (2014). Antimicrobial Potentials of *Uvaria Afzelli* Scott-Elliot and *Tetracera Alnifolia* Willd Crude Extracts on Selected Human Pathogens: An In – Vitro Study. *Journal of Natural Sciences Research*, 4(6) : 2014. 2224-3186.
- Terjung R.I., Clarkson P., Eichner E.R., Grennhaff P.I., Hespel P.J., Israel G.R., Kraemer W.J., Meyer R.A., Spriet L.L., Tarnopolsky M.A., Wagenmakers A.J.M. & Williams M.H. (2000). The American College of Sports Medecine roundtable on the physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32(3) : 706-717.
- Teshome D.A., Rainer M., Noel J.C., Schüßler G., Fuchs D., Bliem HR. & Günther B.K. (2017). Chemical compositions of traditional alcoholic beverages and consumers' characteristics Ethiopia. *African Journal of Food Science*, 11(7) : 234-245.
- Teugwa C.M., Mejiato P.C., Zofou D., Tchinda B.T. & Boyom F.F. (2013). Antioxidant and antidiabetic profiles of two African medicinal plants: *Picralima nitida* (Apocynaceae) and *Sonchus oleraceus* (Asteraceae). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(175) : 1-9.
- Tietz NW., Rinker AD. & Shaw LM (1983). International Federation of Clinical Chemistry. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase (orthophosphoric-monoester phosphohydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry*, 21(11) 731-748.
- Timbrel J. (2009). Principles of Biochemical Toxicology. 4th edition, Taylor and Francis Ltd.: London (Angleterre), 464 p.
- Timbrell J. (2002). Introduction to toxicology. 3rd edition, Taylor & Francis, London (Agleterre), 215 p.
- Tinde V.A., Mitchell S., Volpato G., Vandebroek I., Swier J., Ruyschaert S., Renterfa J.C.A., & Raes N. (2012). In search of the perfect aphrodisiac: Parallel use of bitter tonies in West Africa and the Caribbean. *Journal of Ethnopharmacology*, 143 : 840-850.
- Turkerson B.K., Mensah Y.A., Mensah M. & Amposah KI. (2020). In vitro and in vivo activity of Mist Amen Fevermix and Edhec Malacure, polyherbal antimalarial products on field isolates of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium berghei*. *Discovery Phytomedicine*, 7(3) : 97-102

- Umukoro S. & Aladeokin A.C. (2010). Evaluation of the anti-stress and anticonvulsant activities of leaf extract of *Alchornea cordifolia* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 127(3) : 768-770.
- Vergès B. (2017). Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations ? *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux-Pratique*, 261 : 3-8.
- Vessal M., Hemmati M. & Vasei M. (2003). Hypoglycemic effects of quercétine in streptozocin-induced diabetic rats, *Comparative Biochemistry Physiology Part C. Toxicology and Pharmacology*, 3(135) : 357-364.
- Viala A. & Botta A. (2007). Toxicologic. 2 edition, Tec et Doc Lavoisier, Paris (France), 521 p.
- Vincent J.M., Houeix N., Diderich R. & Magaud H. (2010). Mercure et ses dérivés. INERIS. 120p.<https://substances.ineris.fr/sites/default/files/archives/7439-97-6%20--%20mercure%20--%20FDTE.pdf>. Consulté le 25/5/2022.
- Vincken J.P., Heng L., Groot A. & Gruppen H. (2007). Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. *Phytochemistry*, 68(3) : 275-297.
- Waksmundzka-Hajnos M., Sherma J. & Kowalska T. (2008). Thin layer chromatography in phytochemistry. 1st edition, CRC Press, Floride (Etats-Unis), 896 p.
- Walid Z. (2011). Recherche et caractérisation de déterminants contrôlant l'accumulation de cadmium chez la laitue "*Lactuca sativa*". Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences de Tunis, Université Tunis El Manar (Tunis, Tunisie), 250 p.
- Wallace A.D. & Meyer S.A. (2010). Hepatotoxicity. *In : A Textbook of Modern Toxicology*. John Wiley & Sons, New Jersey (Canada) : 277-290.
- Waynforth H.B. (1980). Experimental and surgical technique in the rat. Academic Press, Cambridge (Angleterre), 269 p.
- Weiss E.A. (2002). Spice Crops. CABI Publishing, Wallingford (Angleterre), 411 p.
- Wheater P.R., Burkitt H.G. & Daniels V.G. (1982). Histologie fonctionnelle : Manuel et Atlas. OPU, Alger (Algerie), 278 p.
- Wiest L., Buleté A. & Giroud B. (2011). Multi-residue analysis of 80 environmental contaminants in honeys, honeybees and pollens by one extraction procedure followed by liquid and gas chromatography coupled with mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A*, 1218 (34) : 5743-5756.
- Wilkowska A. & Biziuk M. (2011). Determination of pesticide residues in food matrices using the QuEChERS methodology. *Food Chemistry*, 125 (3) : 803-812.

- Wittstock U. & Gershenzon J. (2002). Constitutive plant toxins and their role in defense against herbivores and pathogens. *Current Opinion Plant Biology*, 5(4) : 300-307.
- Wright J.R., Yates A.J., Shah N.T. & Thibert P. (1983). Hematological characteristics of the BB Wistar rat. *Veterinary Clinical Pathology*, 12(1) : 9-13.
- Yao K.M. (2009). Approche épidémiologique de la consommation d'alcool en Côte d'Ivoire et évaluation des effets de l'alcoolisation (aiguë et chronique) au koutoukou (eau-de-vie de vin de palme) sur le fonctionnement cérébral des consommateurs. Thèse de Doctorat en Physiologie Animale, Université de Cocody (Abidjan, Côte d'Ivoire), 151 p.
- Yao K.M., Adou K.F., Camara P.A., Bakou N.F., Tako N.A. & Seri B. (2011). Effets comparés de l'alcoolisation aiguë au koutoukou de vin de palme (boisson alcoolique artisanale) et au Pastis 45 (boisson alcoolique industrielle) sur la mémorisation, chez l'homme. *International Journal of Biological Chemical Sciences*, 5(3) : 1073-1081.
- Yemoa A.L., Gbemou J.D., Johnson R.D., Djego J.G., Zinsou C., Moudachirou M., Quetin-Leclercq J., Bigot A. & Portaels F. (2008). Identification et étude phytochimique de plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l'ulcère de Burili au Bénin. *Ethnopharmacologia*, 42 : 48-55.
- Yeo-Tenena Y.J.M., Yao Y.P., Konan Y.E., Koffi K.E., Amani N. & Delfosse R.C.J. (2007). Enquête épidémiologique à Propos des Usagers des débits de boissons traditionnelles (Bandjidromes D'Abidjan et de Sa banlieue). *Médecine Tropicale*, 67(1) : 53-56.
- Yiwei T., Guozhen F., Shuo W., Jingwei S. & Kun Q. (2013). Rapid determination of metolcarb residues in foods using a biomimetic enzyme-linked immunosorbent assay employing a novel molecularly imprinted polymer film as artificial antibody. *Journal of AOAC International*, 96(2) : 453-458.
- Yoann F. (2011). Produits phytosanitaires : Développement d'une méthode d'analyse multi-résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de Doctorat, Université d'Angers (Angers, France), 264 p.
- Zachée L.E.A. (2021). Etude chimique de plantes médicinales de Côte d'Ivoire, cas : de *Asparagus africanus* Lam., de *Icacina mannii* Oliv et de *Olyra latifolia* L. Thèse de Doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne, (France) en cotutelle avec l'Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire), 322 p.



ANNEXES

Les questions en gras sont obligatoires

Enquête de consommation de sur les boissons alcoolisées réalisées à partir du “Koutoukou” et de plantes médicinales

Annexe 1: Questionnaire aux consommateurs

(RESERVÉE AUX HOMMES ET AUX FEMMMES ÂGÉES DE 18 ANS ET PLUS)

Code...../_____ /_/_/_/_/ Numéro du questionnaire : /_/_/_/_/ Date de l'enquête : /_/_/_/_/_/_/ /_/_/_/_/_/ Département.....Commune :.....Quartier :.....

SECTION 1 : IDENTIFICATION DES CONSOMMATEURS INTERROGÉES

N°	QUESTIONS	MODALITES	REPOSES
Q1	Nom et Prénoms de l'enquêtée	
Q2	Profession	
Q3	Age		[18 - 30] [30 - 50] [50 - 63]
Q4	Niveau d'études	a. Aucun b. Primaire c. Secondaire d. Supérieur e. coranique	/_/_/
Q5	Situation matrimoniale	a. Célibataire b. En couple d. Veuve/Veuf e : Divorcés f : Mariés	/_/_/

NB : Les informations contenues dans ce questionnaire sont confidentielles, elles sont couvertes par le secret statistique et ne peuvent être publiées que sous forme anonyme

Suite annexe 1

SECTION 2 : INFORMATIONS SUR LA CONSOMMATION

N°	QUESTIONS	MODALITES	REPONSES
Q1	Avez-vous consommé du Koutoukou avec des racines, au moins une fois, les 30 derniers jours ?	a : Oui b : Non	/_/_/_/_/_/
Q2	A quelle fréquence le consommé vous ?	a: par occasion b: par jours c : mois	/_/_/
Q3	Combien de verres ?	a : Minimum b : Maximum	/_/_//_/_/
Q4	Quel(s) type(s) de préparation ("racine") avez-vous consommé ?	a: Ecorce b : Racine c : Tige d : Mélange	/_/_/
Q5	Lequel préférez-vous ? (Justifier votre choix) ?	a: Santé b : Consolider les liens amicaux c : Faible coût d : stimuler l'appétit e : Autres	

NB : Les informations contenues dans ce questionnaire sont confidentielles, elles sont couvertes par le secret statistique et ne peuvent être publiées que sous forme anonyme

Annexe 2: Questionnaire aux ténanciers

SECTION 3 : INFORMATION SUR LES TENANCIERS DE BISTROT

N°	QUESTIONS	MODALITES	REPONSES
Q1	Profession		/__//__/
Q2	Age		/__//__/
Q3	Niveau d'études	a : Aucun b : Primaire c : Secondaire d : Supérieur c : coranique	/__//__/
Q4	Situation matrimoniale	a : Célibataire b : En couple c : Veuve/Veuf	/__//__/
Q5	Depuis quand exercez-vous cette activité ?		/__//__/
Q6	Combien de temps peut mettre votre réparation avant d'être consommées ? (durée de conservation)		/__//__/
Q7	Quel est le type de client que vous accueillez ? par sexe et par profession	a : Homme b : Femme	/__//__/
Q8	Pour quel motif vos clients viennent boire vos préparations ?		/__//__/
Q9	Quelles méthodes de préparation utilisez vous ?		

NB : Les informations contenues dans ce questionnaire sont confidentielles, elles sont couvertes par le secret statistique et ne peuvent être publiées que sous forme anonyme

Suite annexe 2
SECTION 4 : INFORMATION SUR LES BREUVAGES COMMERCIALISES

N°	QUESTIONS	REponses
Q1	Quels sont les différents breuvages que vous commercialisez ? (Nom des différents cocktails fait avec le koutoukou)	
Q2	Quels sont les plus consommés ? et pour quel motif ?	
Q3	Quelle méthode de fabrication utilisez-vous pour la préparation de vos différentes boissons ?	
Q4	Quel est votre lieu d'approvisionnement du koutoukou et des organes végétaux que vous utilisez pour vos préparations ?	
Q5	Quels organes de plantes utilisez-vous pour votre préparation ?	
Q6	Quel est le nom vernaculaire des plantes que vous utilisez pour vos préparations ?	
Q7	Combien de temps peut mettre votre préparation avant d'être consommées ? (Durée de conservation)	

NB : Les informations contenues dans ce questionnaire sont confidentielles, elles sont couvertes par le secret statistique et ne peuvent être publiées que sous forme anonyme

**Annexe 3: Attestation d'identification des plantes entrant dans les mixtures
alcoolisées sélectionnées**



ATTESTATION D'IDENTIFICATION

N° 14/2023

Le Centre National de Floristique atteste avoir identifié les échantillons végétaux présentés sous forme d'herbier par **Madame ABOLI Tanoh-Bla Félicité**, étudiante en Doctorat, à l'Université Jean Lorougnon Guédé, UFR Agroforesterie.

Ces échantillons correspondent aux taxa suivants :

N°	Organe	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Famille	N° d'herbier
1	Ecorce	Djala (Dioula)	<i>Khaya senegalensis</i> (Desv.) A.Juss.	Meliaceae	UCJ012304
2	Graine	Poivre long	<i>Xylopia aethiopica</i> (Dunal) A.Rich.	Annonaceae	UCJ001462
3	Graine	Poivre africain rouge	<i>Piper guineense</i> Schum. & Thonn.	Piperaceae	UCJ014370
4	Graine	Poivre noir	<i>Aframomum melegueta</i> K.Schum.	Zingiberaceae	UCJ017671
5	Graine	Poivre anango	<i>Monodora myristica</i> (Gaertn.) Dunal	Annonaceae	UCJ001304
6	Ecorce	Djeka	<i>Alchornea cordifolia</i> (Schum. & Thonn.) Müll.Arg.	Euphorbiaceae	UCJ005710
7	Fruit	Siaguehi (Guéré)	<i>Picralima nitida</i> (Stapf) T. Durand & H. Durand	Apocynaceae	UCJ002135



N°	Organe	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Famille	N° d'herbier
8	Fruit	Siaguehi (Guéré)	<i>Picralima nitida</i> (Stapf) T. Durand & H. Durand	Apocynaceae	UCJ002135
9	Rameau feuillé	Iriwoulé (Djoula)	<i>Ficus ovata</i> Vahl	Moraceae	UCJ012767
10	Rameau feuillé	Avouin (Baoulé)	<i>Uvaria afzelii</i> G.Elliot	Annonaceae	UCJ001360

En foi de quoi, cette attestation lui est délivrée pour servir et valoir ce que de droit

Fait à Abidjan, le 19 Avril 2023

Responsable Herbier CNF



TIEBRE Marie Solange Epouse RENSONNET
Professeur Titulaire de Botanique



PUBLICATIONS

Evaluation de la toxicité orale aiguë d'extrait sec d'une boisson traditionnelle à base de plantes « plaie de ventre » vendue dans la commune de Yopougon (Côte d'Ivoire)

[Evaluation of the acute oral toxicity of dry extract of a traditional herbal drink « Plaie de ventre » sold in the commune of Yopougon (Côte d'Ivoire)]

ABOLI Tano-Bla Félicité¹⁻², KPOROU Kouassi Elisée¹⁻², Gbogbo Moussa², N'GUESSAN Jean David³, KOUAKOU Gisèle-Siransy⁴, and Djaman Allico Joseph³⁻⁵

¹Groupe d'excellence de Recherche sur les Produits de la Pharmacopée Traditionnelle (GeRProPhaT), Université Jean Lorougnon Guede, Daloa, Côte d'Ivoire

²Laboratoire d'Agrovalorisation, Département de Biochimie-Microbiologie, Université Jean Lorougnon Guede, Daloa, Côte d'Ivoire

³Laboratoire de Biologie-Santé, UFR Biosciences, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁴Laboratoire de Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁵Département de Biochimie clinique et Fondamentale, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire

Copyright © 2023 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Plant-based alcoholic mixtures are widely appreciated by the Ivorian population due to their low cost. The aim of this study was to assess the safety of extractible contained in one of these mixtures («Plaie de ventre») sold for its health claims in the commune of Yopougon (Côte d'Ivoire). A consumption survey was carried out on these alcoholic mixtures using a questionnaire. Subsequently, an acute toxicity study was carried out on the consumers' favorite drink by administering the dry extractible from this mixture to three batches of rats at doses of 500, 2500 and 5000 mg/kg bw. Animals were observed for 14 days for clinical signs of intoxication, and hematological and biochemical parameters were assayed.

The results of this study revealed that mixture «Plaie de ventre» was the drink preferred by consumers (53.33%). Moreover, administration of the extractible from this mixture revealed no behavioral changes in the rats, and estimated LD50 was greater than 5000 mg/kg bw. In addition, evaluation of hematological and biochemical parameters revealed a significant increase ($p < 0.05$) in white blood cell count, blood platelet count, and serum ASAT and ALAT levels.

Thus, extractible from mixture «Plaie de ventre» constitute a health risk for consumers.

KEYWORDS: Extractible, mixtures, acute toxicity.

RESUME: Les mixtures alcoolisées à base de plante sont largement prisées par la population ivoirienne en raison de leurs faibles coûts. Cette étude vise à évaluer l'innocuité des extractibles contenus dans l'une de ces mixtures nommée (« plaie de ventre ») vendue pour ses allégations de santé dans la commune de Yopougon (Côte d'Ivoire). Une enquête de consommation a été menée sur ces mixtures alcoolisées à l'aide d'un questionnaire. Par la suite, une étude de toxicité aiguë a été réalisée sur la boisson préférée des consommateurs en administrant les extractibles secs issus de cette mixture à trois lots de rats aux doses de 500, 2500 et 5000 mg/kg pc. Les animaux ont été observés durant 14 jours en vue de noter les signes cliniques d'intoxication, puis les paramètres hématologiques et biochimiques ont été dosés. Les résultats de cette étude ont révélé que la mixture «

Plaie de ventre » a été la boisson préférée par les consommateurs (53,33%). De plus l'administration des extractibles issus de cette mixture n'a révélé aucune modification du comportement des rats, et la DL 50 estimée a été supérieure à 5000 mg/kg pc. Enfin, l'évaluation des paramètres hématologiques et biochimiques ont mis en évidence une augmentation significative ($p < 0,05$) du taux de globules blancs, des plaquettes sanguines, et des taux sériques des ASAT et ALAT.

Ainsi, les extractibles issus de la mixture « Plaie de ventre » constituent un risque pour la santé des consommateurs.

MOTS-CLEFS: Extractibles, mixtures, toxicité aigüe, paramètre biochimique, hématologique.

1 INTRODUCTION

En Afrique de l'Ouest, notamment en Côte-d'Ivoire, l'introduction des boissons fortement alcoolisées remonte à la traite des esclaves et au début de la période coloniale [1]. La consommation de cette boisson était ritualisée et répondait à des coutumes et/ou à des exigences sociales [2]. Ainsi, l'usage du «Koutoukou» s'est depuis pérennisé à l'occasion des cérémonies de cultes aux ancêtres, de funérailles et de mariages [3]. Les populations en consomment souvent abusivement sans se préoccuper de l'impact de cet alcool sur leur santé alors que des travaux disponibles décrivent le risque associé à la consommation de cette boisson traditionnelle. En effet, les auteurs [4], [5] ont indiqué que cette boisson traditionnelle perturbait la pression artérielle, la mémoire, et occasionnait des lésions hépatiques irréversibles chez les consommateurs.

Au-delà de ce risque déjà existant et pas encore maîtrisé, de nombreuses préparations alcooliques à partir de cet alcool traditionnel utilisant plusieurs organes végétaux sont réalisées, et vendues dans des bistrot traditionnels dans différentes villes de la Côte d'Ivoire. A tort ou à raison, plusieurs propriétés thérapeutiques sont attribuées à ces mixtures. La popularité de ces préparations communément appelées «Racines » a même inspiré une grande brasserie de la place qui en a fait une marque commerciale tout en n'utilisant pas les mêmes ingrédients traditionnels [6]. S'il est vrai que les plantes sont utilisées pour leurs nombreux bienfaits pour la santé, il est aussi sûr que si leur utilisation et association ne sont pas maîtrisées, celles-ci peuvent conduire à l'altération de certaines fonctions vitales avec les effets d'hépatotoxicité, de néphrotoxicité, d'hématotoxicité et de cardiotoxicité [7], [8].

Malheureusement, au niveau des bistrot traditionnels, les associations d'organes végétaux à cet alcool traditionnel ne se fondent sur aucune donnée scientifique, ce qui augmente doublement le risque d'intoxication lié à la consommation de ces mixtures. Dans la littérature, plusieurs auteurs ont déjà documenté les effets liés à la consommation du « Koutoukou » sur la santé humaine.

En effet, des travaux en expérimentation animale ont décrit que cette boisson pourrait conduire à une diminution du taux de globules rouges et des lymphocytes ce qui pourrait entraîner une anémie et un affaiblissement du système immunitaire [9]. En revanche, peu de données toxicologiques sont disponibles sur les associations de plantes qui entrent dans la composition des breuvages commercialisés dans les bistrot traditionnels.

Dans la perspective de fournir des données de sécurité sur ces mixtures alcooliques, l'on pourrait aisément s'interroger sur les potentiels risques toxicologiques liés à la consommation des extractibles issus de ces breuvages alcooliques. A cet effet, un bistrot traditionnel largement fréquenté par les riverains dans le quartier « Magasin carrefour canal » dans la commune de Yopougon (Côte d'Ivoire) a été ciblé pour initier une série d'études sur le sujet relatif aux extractibles contenus dans les breuvages qui y sont vendus. Le choix de cette commune se justifie non seulement par sa grandeur et sa population élevée [10], mais également par la diversité des communautés qui y vivent et par le fait qu'il se situe dans un quartier populaire où les maquis et les bistrot rivalisent en grandeur et en qualité de boisson.

Cette étude vise à identifier et à évaluer l'innocuité des extractibles de la boisson la plus fréquemment sollicitée pour des allégations de santé par les consommateurs dans ce bistrot traditionnel de quartier. Pour ce faire, une enquête a été conduite au sein du bistrot à la fois auprès du gérant et des consommateurs. Par la suite un échantillonnage des boissons s'y trouvant a été réalisé, et enfin les extractibles issus de la boisson la plus prisée ont été administrés en expérimentation animale à des rats après avoir réalisé une caractérisation phytochimique.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 MATERIEL

2.1.1 BOISSON A BASE DE PLANTES « PLAIE DE VENTRE »

Cette boisson a été obtenue auprès d'un tenancier de bistrot traditionnel dans la commune de Yopougon (Abidjan). Elle était composée d'un alcool traditionnel « le Koutoukou » et d'organes de plantes (écorces et graines). Ces plantes entrant dans la composition de la boisson traditionnelle ont été identifiées au Centre National Floristique de l'Université Félix Houphouët Boigny (Côte d'Ivoire).

2.1.2 MATERIEL ANIMAL

Des rats femelles de l'espèce *Rattus norvegicus* de souche Wistar âgés de huit (08) semaines, pesant en moyenne 115 g ont été utilisés pour l'expérimentation. Les rats ont été fournis par l'animalerie du Laboratoire de Pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny.

2.2 METHODES

2.2.1 SITE DE L'ENQUETE

L'enquête a eu lieu dans un "bistrot traditionnel" ou "cabaret"; lieu de vente des boissons traditionnelles alcoolisées communément appelées "Racines". Elle s'est déroulée du 15 janvier 2021 au 30 mars 2021 dans un bistrot du quartier «Magasin carrefour canal» dans la commune de Yopougon. (Côte d'Ivoire). Elle a été réalisée à l'aide de deux fiches d'enquêtes, une pour le vendeur et l'autre pour les consommateurs. L'enquête a consisté à recueillir des informations sur les noms des différentes mixtures alcoolisées, les noms des plantes et les organes qui y sont macérés, la méthode de préparation, le motif de consommation, la préférence du consommateur. Par la suite, la mixture préférée par les consommateurs a fait l'objet d'une étude de son innocuité. Les pourcentages de préférences des différentes mixtures ont été calculés selon la formule suivante:

$$\text{pourcentage de préférence} = \frac{\text{effectif de la préférence}}{\text{Individus total enquêté dans le "bistrot" retenu}} \times 100$$

2.2.2 PREPARATION DE L'EXTRAIT SEC DE LA BOISSON ALCOOLISEE TRADITIONNELLE

Le «koutoukou» utilisé pour la préparation de la mixture étudiée est celui fait à base de vin de palme et titré à 45° (degré d'Ethanol). Selon les consignes du tenancier du bistrot, les organes végétaux entrant dans la composition de la boisson traditionnelle alcoolisée ont été récoltés, lavés puis séchés à l'abri du soleil pendant une semaine. A l'issue du séchage, les organes ont été mélangés, broyés puis tamisés afin d'obtenir une poudre. La proportion des différents organes utilisés pour le broyage a été tenue secrète par le tenancier. La boisson alcoolisée traditionnelle est obtenue en macérant 168,2 grammes de la poudre végétale dans 20 litres de «koutoukou» pendant une semaine. Le macéré obtenu a été filtré sur un carré de tissu puis concentré sous pression réduite à 40°C à l'aide d'un évaporateur rotatif de type G3 Heidolph. Par la suite, l'extrait a été séché à l'étuve de type Memmert à 50°C pour obtenir les extractibles secs de la mixture alcoolisée puis conservés dans un bocal pour les expérimentations.

2.2.3 CARACTERISATION PHYTOCHIMIQUE

La caractérisation phytochimique a été réalisée sur les extractibles à l'aide de tests de coloration et de précipitation [11] tels que mentionnés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Tests de caractérisation phytochimique

Groupes chimiques	Réactifs	Réactions caractéristiques
Alcaloïdes	Dragendorff Mayer	Précipité ou coloration orangée Précipité blanc laiteux
Polyphénols	Chlorure-ferrique (FeCl ₃)	Coloration bleue noirâtre
Flavonoïdes	Cyanidrine	Précipitation rose-orangée
Stérols et les polyterpènes	Liebermann-Buchard	Anneau pourpre ou violet virant au bleu puis au vert
Tanins	Stiasny	précipité en gros flocons
Tanins galliques	Stiasny	coloration bleu-noir intense
Tanins catéchiques	Stiasny	précipitation en gros flocons
Substances quinoniques	Bornstraeger	Coloration rouge ou violet
Saponosides	Agitation	Mousse persistante d'une hauteur de 10 mm

2.2.4 METHODE D'EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUË

L'étude de la toxicité aiguë a été réalisée à partir de l'essai limite de la ligne directrice 423 de l'OCDE. Cette étude a consisté à administrer l'extrait à tester par voie orale, à une dose unique aux lots essais et de l'eau distillée au lot témoin [12]. Toutes les procédures et techniques en expérimentation animale ont été réalisées conformément aux lignes directrices de l'Institut national de la santé pour les soins et utilisation des animaux de laboratoire [13].

2.2.4.1 CONDITIONNEMENT DES ANIMAUX

Tous les animaux ont subi deux semaines d'acclimations et ont été soumis à une température de 25 ± 2 °C et à une alternance de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité avec accès libre à l'eau et à la nourriture. La litière est renouvelée chaque trois (3) jours [14]). 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 [13].

2.2.4.2 PRÉPARATION ET ADMINISTRATION DES DOSES

L'espèce *Rattus Norvegicus* de souche wistar (rat) a été le modèle expérimental pour cette étude. Conformément, aux lignes directrices OCDE 423, les femelles ont été choisies pour des raisons de grande sensibilité en test de toxicité orale [12]. Les extractibles secs ont été administrés en fonction du poids corporel des rats à raison de 1 mL/100 g poids corporel (pc) pour un rat.

Au total, 12 rats femelles répartis en quatre (4) lots de trois (3) animaux, dont trois (3) lots essais (Lot 2 à 4) et un (1) lot témoin (lot 1). Trois concentrations des extractibles à savoir 500, 2500 et 5000 mg/kg pc ont été testées sur les lots 2, 3, et 4 respectivement alors que le lot 1 a reçu que de l'eau distillée. A la veille de l'expérimentation, les animaux ont été mis à jeun de nourriture avec un accès libre à l'eau. Ils ont été pesés, puis la substance d'essai a été administrée par gavage (voie intra-œsophagienne) à raison de 1mL/ 100 g pc. Au premier jour de traitement, les différents lots ont été observés aux intervalles de temps suivants: 10 min -30 min -60 min et 120 min, 4h et à 6h. Par la suite, l'observation des animaux s'est poursuivie quotidiennement sur une durée de 14 jours avec un accès libre à l'eau et à la nourriture.

Pendant la période d'observation, les signes de toxicité notamment la modification du pelage, les tremblements, les convulsions, la salivation, la diarrhée, la léthargie, le refus de nourriture, le sommeil et le coma, ainsi que les décès ont été notés. A la fin de cette période, les rates ont été anesthésiées, des échantillons sanguins ont été prélevés au niveau de la queue à l'aide des tubes EDTA et des tubes secs en vue de réaliser le dosage des paramètres hématologiques (Globules blancs (GB), Globules rouges (GR), Plaquettes sanguines (PLQ) et Hémoglobine (Hb)), et des marqueurs biochimiques (hépatiques (Transaminases ALAT et ASAT), rénaux (Créatinine et Urée) et lipidiques (cholestérol total et triglycérides, HDL) et la glycémie. Cette évaluation a été réalisée à l'aide d'automates d'analyse biochimique (Rayto RT-9200) et hématologique (URIT-3000 Plus).

2.2.5 ANALYSE STATISTIQUES

Le logiciel GraphPad Prism Version 7.00 a été utilisé pour l'analyse statistique des données et la représentation graphique. Les données ont été analysées avec ANOVA un facteur. La comparaison des moyennes des différentes concentrations des extractibles avec le lot témoin a été effectuée par le test de Tukey's. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard. La différence entre deux moyennes est considérée comme significative si $p < 0,05$ (*), très significative si $p < 0,01$ (**), hautement significative si $p < 0,001$ (***) et Non Significative si $p > 0,05$ (NS).

3 RESULTATS

3.1 PROFILS SOCIODEMOGRAPHIQUES DES PERSONNES ENQUETEES

Au total 150 personnes ont été enquêtées à savoir 134 hommes et 16 femmes dont l'âge était compris entre 18 et 60 ans. Les personnes enquêtées étaient majoritairement de nationalité ivoirienne, d'ethnies diverses et résidaient dans le quartier ("Magasin carrefour canal"). Parmi les enquêtés, 70% des personnes avaient un niveau d'instruction secondaire et 60 % étaient en union libre.

3.2 MIXTURES ALCOOLISEES A BASE DE PLANTES

Les données recueillies auprès du tenancier du bistrot ont révélé que l'alcool traditionnel «Koutoukou» utilisé pour la préparation de ses mixtures provenait des producteurs du village d'Erimakoudjé dans le département d'Abgville (Côte d'Ivoire). Par contre, celui-ci se procurait les plantes entrant dans la composition des préparations alcooliques sur les différents marchés de la commune de Yopougon (Côte d'Ivoire). En outre, les différentes plantes ont pu être identifiées ainsi que les différentes méthodes de préparation des mixtures. Les différentes propositions de mixtures étaient issues de macération d'organes végétaux dans l'alcool traditionnel « Koutoukou » pendant une période d'une heure à une semaine selon le breuvage alcoolique. Dans ce bistrot, au total 14 espèces végétales réparties dans 10 familles botaniques sont utilisées dans la préparation des mixtures alcooliques. Les familles botaniques les plus citées sont les Annonaceae (30%), Apocynaceae (20%), Meliaceae (20%) et Zingiberaceae (20%) (Tableau 2).

Auprès des consommateurs, cette étude a permis d'identifier les motifs de consommation des boissons alcoolisées à base de plantes et les préférences de ceux-ci. Il y ressort que les consommateurs préfèrent ces boissons pour leur coût relativement abordable, pour leurs bienfaits sur la santé, pour leur effet aphrodisiaque et pour la consolidation des liens amicaux entre habitants du quartier. Cette enquête a révélé que les consommateurs ont une forte préférence pour la mixture dénommée « Plaie de ventre » avec un pourcentage de préférence de 53,33%. Les enquêtés ont attribué à cette mixture plusieurs bienfaits sur leur santé à savoir: lutte contre les brûlures d'estomac, les douleurs abdominales, les bourdonnements de ventre, les Constipations et les hémorroïdes.

Au regard du fort taux d'intérêt des consommateurs pour la mixture alcoolique « Plaie de ventre », cette mixture a fait l'objet d'une étude de toxicité aigüe par voie orale.

Tableau 2. Données relatives à l'enquête de consommation

Noms commerciaux locaux des mixtures	Organes	Noms vernaculaires/communs des plantes	Noms scientifiques	Familles botaniques	Effectifs	Préférences (%)	Raisons de la consommation
Petit cola	Graines	Petit cola	<i>Garcinia Kola</i>	Clusiaceae	4	2,66	Fatigue, Faiblesse sexuelle
4 H	Tiges	Sia Geui: Guéré Anvouin: Baoulé	<i>Picalima nitida</i> <i>Uvaria afzelii</i>	Apocynaceae Annonaceae	37	24,66	Faiblesse sexuelle
Kplélé	Tiges	Kplélé: Baoulé	<i>Turraea heterophylla</i>	Meliaceae	6	4	Aphrodisiaque, Faiblesse sexuelle
Jaune amer	Ecorces	Jaune amer	<i>Nauclea Latifolia</i>	Rubiaceae	10	6,66	Paludisme
Rouge amer/Plaie de ventre	Ecorces Graines Graines Ecorces Graines Graines	Djéka: Baoulé, Poivre noir, Poivre Africain, Djala: Malinké, poivre Anango, Poivre long,	<i>Alchornea cordifolia</i> <i>Piper guineense</i> <i>Aframomum melegueta</i> <i>Khaya senegalensis</i> , <i>Monodora myristica</i> <i>Xylopia aethiopica</i> -	Euphorbiaceae Piperaceae Zingiberaceae Meliaceae Annonaceae Annonaceae	80	53,33	Brûlures d'estomac, Douleurs abdominales, Bourdonnements de Ventre, Constipation, Hémorroïdes
Pôtorpôtor	Graines Rhizome Graines	Piment, Gingembre Poivre africain	<i>Capsicum pubescens</i> <i>Zingiber officinale</i> <i>Aframomum melegueta</i>	Solanaceae Zingiberaceae Zingiberaceae	4	2,66	Lutte contre la constipation
Déchiré caleçon	Ecorces	Tchédjé: Agni	<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i>	Rutaceae	5	3,33	Stimule le plaisir sexuel
Sia GEUI	Tiges	Sia Geui: Guéré	<i>Picalima nitida</i>	Apocynaceae	4	2,66	Faiblesse sexuelle

3.3 ANALYSE DE LA CARACTERISATION PHYTOCHIMIQUE

L'analyse de la composition phytochimique a révélé la présence de Polyphénols, Flavonoïdes de Stérols, de Saponosides et de Terpènes (Tableau 3).

Tableau 3. Composés phytochimiques

Composés chimiques	Réaction
Polyphénols	+
Flavonoïdes	+
Tanins Galliques	-
Tanins Catéchiques	-
Quinones	-
Alcaloïdes Draggendorff	-
Alcaloïdes Mayer	-
Stérols + Terpènes	+
Saponosides	+

-: Absence du composé

+: Présence du composé

3.4 TOXICITE ORALE AIGÛE

3.4.1 SIGNES CLINIQUES

Après 14 jours d'observation, tous les animaux traités par les extractibles de la mixture alcoolique « Plaie de ventre » ont survécu aux différentes doses administrées. Aucun signe clinique d'intoxication tel que la détresse respiratoire, la léthargie, le sommeil, le refus de nourriture, le tremblement et la morbidité n'a été observé chez les animaux traités. En outre, durant la période d'expérimentation; les selles, les urines, la pilosité, la peau, les yeux, les oreilles et la bouche des rats n'ont connu aucune modification.

3.4.2 EFFET DES EXTRACTIBLES SUR LE GAIN DE POIDS DES RATS

Les données relatives à l'évolution du poids des animaux durant la période d'expérimentation sont consignées dans la Figure 1. Sur ce graphique, aucune modification significative de ce paramètre n'a été observée

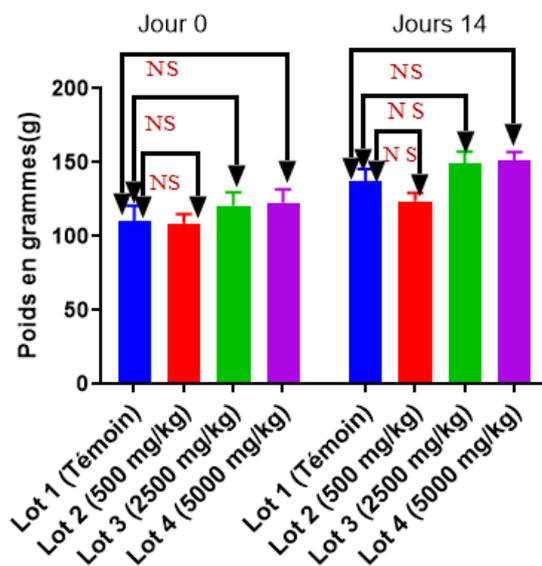


Fig.1. Evolution du poids des rats traités par rapport au témoin

NS: Non Significantive

3.4.3 EFFET DES EXTRACTIBLES SUR LA VARIATION DES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES

Une augmentation significative du nombre de globules blancs et de plaquettes sanguines a été observée aux doses de 2500 et 5000 mg/kg pc (Figure 2 et 3). Les graphiques 4 et 5 traduisent la variation du nombre de globules rouges et de la concentration en hémoglobine. Sur ces graphiques, comparativement aux témoins aucune modification significative de ces paramètres n'a été observée.

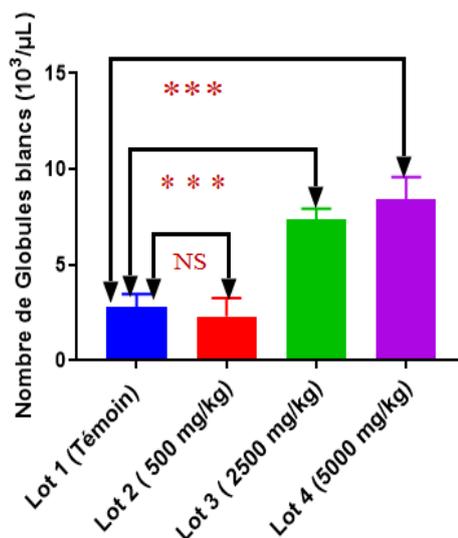


Fig. 2. Effet de l'administration des extractibles sur le nombre de globules blancs

- NS: Non Significantive

- ***: Hautement significative

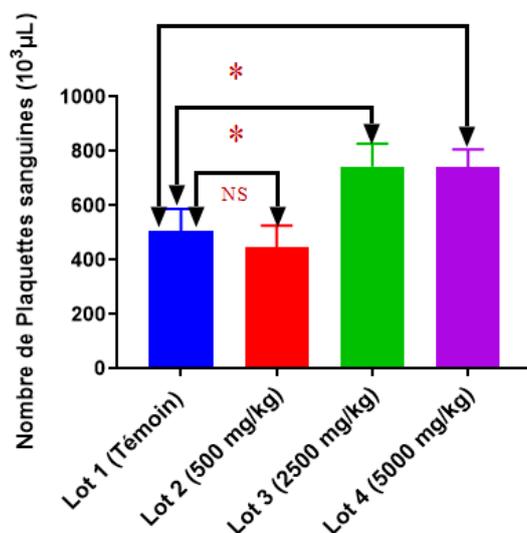


Fig. 3. Effet de l'administration des extractibles sur le nombre de plaquettes sanguines

- NS: Non Significant
- *: Significant

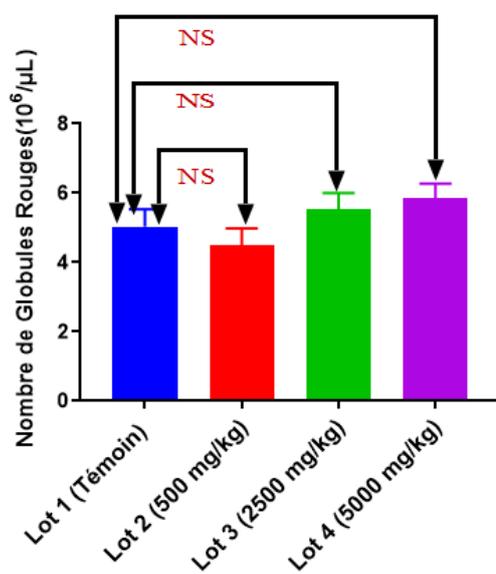


Fig. 4. Effet de l'administration des extractibles sur le nombre de globules rouges

- NS: Non Significant

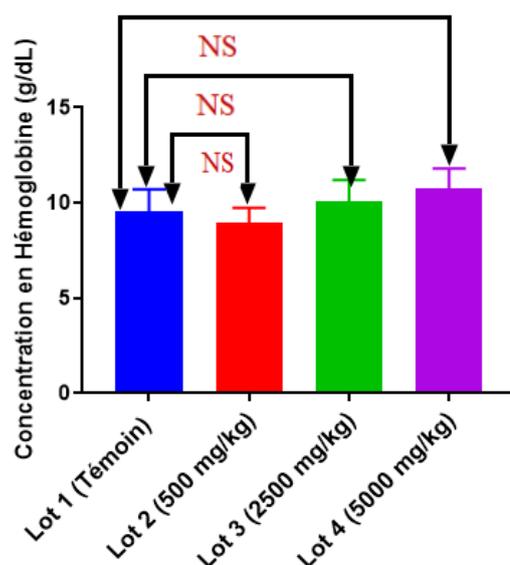


Fig. 5. Effet de l'administration des extractibles sur la concentration en hémoglobine

- NS: Non Significant

3.4.4 EFFETS DES EXTRACTIBLES SUR LA VARIATION DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES

Les données relatives à la variation des paramètres biochimiques sont contenues dans le Tableau 4. Des différences significatives ont été détectées entre les différents groupes et le témoin pour les paramètres ASAT, ALAT, les Triglycérides et la Glycémie alors qu'aucune différence n'a été observée pour les paramètres rénaux (Créatinémie et Urée), le Cholestérol total et le Cholestérol HDL.

Tableau 4. Paramètres biochimiques

Paramètres Doses mg/kg	ASAT (UI)	ALAT (UI)	UREE (g/l)	CREATININE (mg/l)	CHOLESTEROL TOTAL (g/l)	CHOLESTEROL HDL (g/l)	TRIGLY-CERIDE (g/l)	GLYCEMIE (g/l)
Lot 1 (Témoin)	209,2 ± 8,09	55,87 ± 2,41	0,15± 0,00	5,83± 0,29	0,75 ± 0,02	0,27±0,01	0,65± 0,02	0,67± 0,02
Lot 2 (500 mg/kg)	252,3 ± 7,86*	64,3 ± 3,001	0,14± 0,01	5,57 ± 0,27	0,77±0,03	0,28 ± 0,01	0,54 ± 0,22	1,07 ± 0,02**
Lot 3 (2500 mg/kg)	253,1 ± 7,96*	64,7 ± 3,32	0,15 ± 0,01	6,07 ± 0,34	0,78 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,53± 0,02*	0,91 ± 0,05*
Lot 4 (5000 mg/kg)	290,1± 8,08***	80,03 ± 4,42**	0,15 ± 0,01	6,03 ± 0,39	0,78 ± 0,03	0,23 ± 0,01	0,51± 0,03*	0,91± 0,05*

*: Différence significative, **: Différence très significative ***: Différence hautement significative. ASAT (Aspartate Aminotransférase), ALAT (Alanine Aminotransférase), HDL (high density lipoproteins) Les résultats sont exprimés en moyenne ± Déviation standard, (n=3).

4 DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'innocuité des extractibles issus de la mixture « Plaie de Ventre », la plus sollicitée par les consommateurs dans un bistrot de la commune de Yopougon. Le choix du "bistrot" dans ce quartier a été guidé par la présence quotidienne de consommateurs et l'ambiance conviviale qui s'y trouvait. Les résultats de l'enquête de consommation ont révélé que les hommes fréquentaient plus les bistrots traditionnels que les femmes. En effet, la fréquentation masculine a été évaluée à 89,33 % alors que celle des femmes était de 10,66 %. Ces résultats sont similaires à ceux de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) qui a montré à travers une enquête sur l'alcool en France que les hommes consommaient plus des boissons alcooliques que les femmes [15].

Parmi les boissons alcoolisées disponibles dans ce bistrot, la mixture la plus sollicitée a été celle appelée « Plaie de Ventre » avec un pourcentage de 53,33 %. La préférence pour cette mixture pourrait s'expliquer par la composition de celle-ci et aussi par les supposés bienfaits que pourraient procurer cette boisson sur la santé des consommateurs. En effet, cette boisson traditionnelle alcoolisée est faite à base de six (6) plantes connues pour être des plantes médicinales dont: *Alchornea cordifolia* (Schumach. & Thonn.), *Khaya senegalensis* (Desv.) A.Juss, *Aframomum melegueta* (Roscoe) K. Schum, *Monodora myristica* (Gaertn.) Dunal, *Piper guineense* Schumach. & Thonn., *Xylopi aethiopica* (Dunal) A. Rich.

Selon des études ethnobotaniques réalisées chez les Agni-Ndenye (Yakassé Feyassé) et les Agni Sanwi (Aboisso) en Côte d'Ivoire, ces plantes sont largement utilisées dans la confection de mixtures alcoolisées appelées « bitters ». Les auteurs [16], [17] ont dans des travaux antérieurs indiqué que les plantes *Aframomum melegueta*, *Xylopi aethiopica* et *Piper guineense* étaient utilisées en médecine traditionnelle comme des adjuvants pour certaines préparations médicamenteuses alors que *Alchornea cordifolia* et *Khaya senegalensis* étaient considérées comme les actifs de ces préparations. Ces dernières plantes étaient régulièrement citées dans le traitement de diverses pathologies telles que les brûlures d'estomac, les hémorroïdes, le paludisme, la faiblesse sexuelle [18]. La présence de ces six plantes dans la mixture « Plaie de Ventre » pourrait expliquer les bienfaits sur la santé auxquels font allusion les consommateurs.

La caractérisation phytochimique a révélé la présence de polyphénols, de flavonoïdes, de saponosides, de stérols et de terpènes dans la mixture alcoolisée « Plaie de Ventre ». Contrairement à ces résultats les auteurs [19], [20], [21] ont révélé la présence d'alcoïdes et de tanins dans les extraits aqueux de *Alchornea cordifolia*, *Khaya senegalensis*, *Aframomum melegueta* et *Piper guineense*. La différence de solvant utilisé, les facteurs climatiques et édaphiques pourraient en partie expliquer ce constat. Les polyphénols, les flavonoïdes, et stérols sont connus pour être des anti-inflammatoires et des analgésique naturels [22], [23]. En outre, ces phytoconstituants sont des antioxydants naturels qui pourraient neutraliser les radicaux libres au niveau de l'organisme, et contre balancer le processus de stress oxydatif à l'origine du vieillissement des cellules avec risques associés de survenue de cancer et des maladies dégénératives [24]. Quant aux terpènes, ils sont réputés pour être des antibiotiques et anticancéreux [25], [26], [27]. La présence de ces composés dans la mixture « Plaie de ventre » contribuerait à expliquer les propriétés biologiques qui lui sont accordées par les consommateurs.

L'absence de signes cliniques d'intoxication suggère que la DL50 serait supérieure à 5000 mg/kg pc. Conformément aux lignes directrices de l'OCDE 425, les extractibles de la boisson « Plaie de ventre » pourraient être classés dans la catégorie 5, et considérés comme non toxiques en administration orale [28]. Ces résultats sont similaires à ceux de Ahounou [29]. En effet, cet auteur a également montré que l'administration aux doses de 1000 et 3000 mg/kg pc d'une polyherbe composée de *Aframomum melegueta* et *Citrus aurantifolia* n'induisait pas de signes d'intoxication chez les animaux traités.

Le suivi du poids corporel des rats traités n'a pas indiqué une modification du gain pondéral des animaux aux doses administrées par rapport au témoin. Ces données suggèrent que l'extractible de la mixture n'affecterait pas l'appétit des animaux. Cette observation est différente de celle faite par la référence [30]. Ceux-ci ont montré que l'administration d'extraits du mélange *Aframomum melegueta* et de *Khaya senegalensis* induisait une perte de poids chez les animaux traités. La différence observée serait liée à la présence d'autres espèces végétales dans la mixture « plaie de ventre » qui exerceraient probablement un effet antagoniste à celui des deux espèces précitées.

Concernant l'effet des extractibles sur les paramètres hématologiques, aucune modification du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges n'a été observée chez les rats traités. Ce résultat pourrait suggérer que ces extractibles n'induisaient pas d'anémie.

Cependant, une augmentation du nombre de globules blancs et de plaquettes sanguines des rats traités aux doses de 2500 et 5000 mg/kg pc ont été observés dans cette étude. Des études de toxicité de la référence [30] avec des extraits hydroéthanolique de deux des plantes entrant dans la composition de la mixture alcoolisée (*Khaya senegalensis* et *Aframomum melegueta*) ont également montré la même tendance sur les paramètres hématologiques. L'augmentation observée pour certains éléments sanguins pourrait s'expliquer par la présence probable dans les extractibles de cette boisson traditionnelle de substances bioactives capables d'amplifier la réponse immunitaire [31], [32], [33]. En effet, certains phytocomposés comme les composés phénoliques et les flavonoïdes sont connus pour avoir une action immunomodulatrice comme l'ont signalé [34]. De tels composés participeraient à maintenir le système immunitaire en éveil en cas d'agression par des corps étrangers [35], [36].

Les marqueurs biochimiques associés à la fonction rénale (Urée et créatinine) n'ont connu aucune modification significative. L'absence de variation des taux de ces marqueurs indiquerait que la consommation de cette mixture à la concentration maximale de 5 000 mg/kg pc ne perturberait pas le fonctionnement rénal [37]. Cependant, des travaux antérieurs conduits par les auteurs [38] sur la seule espèce de *Alchornea cordifolia* aux doses de 800 et 1600 mg/kg pc avaient montré des dommages

rénaux avec une augmentation des concentrations sériques de l'urée et de la créatinine. Les résultats observés avec la mixture « plaie de ventre » pourraient s'expliquer par un effet de contrebalance dû à la présence d'autres espèces végétales. En effet, plusieurs auteurs ont rapporté que les associations de diverses plantes dans une préparation traditionnelle pourraient générer des effets antagonistes, synergiques ou potentialisant par rapport à l'action initiale d'une espèce donnée.

En ce qui concerne les paramètres lipidiques, une baisse du taux sérique de triglycéride a été observée. Cette diminution limiterait le risque d'apparition des maladies coronaires chez les consommateurs de cette mixture [39]. En outre, des modifications significatives n'ont pas été observées au niveau des taux sériques de cholestérol total et de cholestérol HDL. Ce résultat renforce l'idée selon laquelle la consommation de la mixture « Plaie de ventre » n'exposerait pas à des risques cardiovasculaires. Cependant, des travaux antérieurs ont démontré que des mélanges de diverses espèces végétales pourraient constituer un véritable risque de santé pour les consommateurs. Cette observation a été décrite par la référence [21] à la suite de l'administration à des rats femelles d'un mélange d'espèces végétales composé de *Aframomum Melegueta*, *Mondia Whitei*, *Piper Guineense*, et *Zingiber Officinale*. L'auteur a révélé une augmentation significative du taux sérique de Cholestérol total.

Dans cette étude, la glycémie des rats traités a été significativement différente de celle du lot témoin. Elle a été supérieure à celle des témoins quel que soit la dose administrée. La mixture « plaie de ventre » agirait ainsi sur le métabolisme glucidique en interférant sur les voies métaboliques de production de l'insuline. La consommation à long terme d'une telle mixture exposerait les individus à une hyperglycémie pouvant déboucher sur des formes compliquées de Diabète [40], [41], [42].

Les concentrations des transaminases (ALAT et ASAT) chez les rats traités ont augmenté selon une relation dose-effet dépendante. Cette augmentation des quantités des marqueurs hépatiques traduirait une altération des cellules hépatiques des rats traités par les extraits secs de la mixture « Plaie de ventre ». En effet, les auteurs [43], [44] ont démontré que la forte présence des enzymes ASAT et ALAT dans le liquide plasmatique est un indicateur d'une nécrose cellulaire d'origine hépatique. Selon cette approche, les extractibles administrés auraient augmenté la perméabilité membranaire des hépatocytes en entraînant l'écoulement de ces enzymes dans la circulation sanguine [45]. Ces extractibles seraient alors potentiellement toxiques pour le foie, et les consommateurs seraient exposés à une hépatotoxicité avec des conséquences dommageables sur leur santé. De tels résultats traduisant l'effet hépatotoxique de certains extraits végétaux ont été également montrés par des travaux antérieurs [38]. En effet, ces auteurs ont rapporté que l'utilisation d'extraits méthanoliques de *Alchornea cordifolia* aux doses de 800 et 1600 mg/kg pc entraînaient une augmentation des taux sanguins de ASAT et ALAT.

Dans le cadre de ces travaux, le risque potentiel lié aux extraits secs issus de la boisson alcoolisée pourrait être exacerbé par celui de la boisson traditionnelle « Koutoukou » en cas de consommation du mélange. En effet, les travaux antérieurs [9], [46] ont déjà montré que le « Koutoukou » consommé isolément est un véritable risque pour la santé du consommateur à cause de son impact sur les globules rouges, sur le système immunitaire et sur le foie (cirrhose). De ce qui précède, il ressort que la consommation de la boisson « Plaie de ventre » telle que composée par le tenancier du bistrot est un facteur potentiel de dégradation de la santé des consommateurs.

5 CONCLUSION

Ce travail a été entrepris dans le but de déterminer le risque toxicologique lié à la consommation des extractibles issus de la mixture alcoolisée la plus consommée dans un bistrot du quartier « Magasin carrefour canal » de la commune de Yopougon. Les résultats ont révélé que parmi les mixtures commercialisées dans ce bistrot, la mixture « Plaie de ventre » est la plus sollicitée par les riverains avec un taux de 53,33 %. De plus, la mixture est composée de six plantes couramment utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de douleurs abdominales, des ulcères et des hémorroïdes. Cette mixture contenait des polyphénols, des flavonoides, des stérols, des saponosides et des terpènes comme phytoconstituants. L'étude toxicologique a montré qu'aux doses administrées, cette mixture alcoolisée présentait un fort risque d'hépatotoxicité chez les animaux traités avec une augmentation des taux sériques des ASAT et ALAT. En outre, une élévation de la glycémie a été observée au cours de cette expérimentation animale. Ces données traduisent le risque potentiel sur la santé auquel seraient exposés les consommateurs de cette boisson alcoolisée dans ce quartier.

Au regard de ces résultats préliminaires de toxicité orale aiguë, des études ultérieures seront conduites en toxicité subaiguë sur cette mixture alcoolisée afin d'approfondir les effets toxicologiques sur certains organes vitaux. Les résultats de ces travaux seront vulgarisés auprès des propriétaires des bistrots et des populations sur les risques associés à la consommation de mixtures alcoolisées à base de plusieurs plantes. En outre, des recommandations pourront être faites aux décideurs politiques afin d'assurer une réglementation de ce secteur d'activités économiques et garantir la sécurité alimentaire des consommateurs.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

REFERENCES

- [1] J. F. Hamon, P. A. K. Camara, F. J-B. Adou and K. M. Yao, « Goûts et habitude en matière de consommation d'alcool dans le sud et le centre-nord de la Côte d'Ivoire: enquête sur 3428 sujets », *Afrique Biomédicale*, vol. 3, no. 7, pp. 19-26, 2002.
- [2] C. Haxaire, « La danse «soulard» chez les Gouro de Zuénoula (RCI) ». Campagne drogue, état de dépendance, Séminaire, Luxembourg, (3-4 Octobre), 1989.
- [3] A. C. Pekani, M. Y. Koffi, F. A. Kobenan and F. B. Niangoran, Approche épidémiologique de la consommation des boissons alcooliques en côte d'ivoire: Laboratoire de neurosciences, UFR Biosciences, Université de Cocody, *Revue Ivoirienne des Science et Technologie*, no. 12, pp. 157-171, 2008.
- [4] E. Diboh, Effet d'une alcoolisation aigüe au koutoukou sur l'attention et la mémoire des jeunes scolarisés de la ville d'Abidjan (côte d'ivoire), Thèse, Université Félix Houphouët Boigny, (Cote d'ivoire), 393 p, 2014.
- [5] G. V. Yao, M. A. Dalmeida, A. B. Effi, K. E. Koffi, M. Tre-Yavo, B. Doukoure, E. Troh, A. A. N'guessan, D. K. Koffi and S. Kati-coulibaly, Étude microscopique et biochimique des lésions hépatiques du rat adulte albinos, *Rattus Norvegicus*, induite par l'alcoolisation au « koutoukou », *Revue africaine de pathologie*, vol. 2, no. 9, pp. 21-29, 2010.
- [6] Anonyme, Solibra lance son cocktail alcoolisé « booster racines», 2021. [Online] Available <https://www.solibra.ci>, (12 Février 2023).
- [7] F. Stickel, E. Patsenker and D. Schuppan, Herbal hepatotoxicity, *Journal of Hepatology*, vol. 5, no. 43, pp. 901-910, 2005.
- [8] C. Owens, R. Baergen and D. Puckett, Online Sources of Herbal Product Information, *American Journal Medicine*, vol. 2, no. 127, pp. 109-115, 2014.
- [9] K. K. Gérard, K. K. Léandre, N. O. Jean-Baptiste, D. M. François and A. Y. Paul, Acute toxicity and effect of subacute administration of «4 heures du matin» bitters on anthropometric and hematological parameters in Wistar rats, *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, vol. 02, no. 19, pp. 121-130, 2022.
- [10] RPGH, Recensement Général de la population et de l'Habitat. Recensement général de la population et de l'habitat de 2021- 1557 élément. Répartition des ménages vivant en Côte d'Ivoire par sous-préfecture ou communes, 2021. [Online] Available <https://data.gouv.ci/datasets/recensement-de-la-population-ivoirienne>. (12 Février, 2023).
- [11] M. Mouellet, Screening phytochimique de deux espèces de plantes: *Crotalaria retusa* L (Papilionaceae) et *Hallea ciliata* Aubrev & Pellegr. (Rubiaceae) récoltées au Gabon, Thèse, Université de Bamako, (Mali), 88 p, 2005.
- [12] OECD, Guidelines for the Testing of Chemicals / Section 4: Health Effects Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method, Organization for Economic Cooperation and Development (Ed), Paris, (France), 14 p. 2001.
- [13] OCDE, Série sur les Principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces principes, ENV/MC/CHEM, no. 17, pp. 22-23, 1998.
- [14] M. Pierre, M. Oya, O. Madeleine, M. Vangah, K. Ehoulé and D. D. Sébastien, Etude des toxicités aiguë et subaiguë du remède nature utilisé dans le traitement du paludisme, *Revue Ivoirienne des Science et Technologie*, no. 29, pp. 145-158, 2017.
- [15] Inserm, Alcool: dommages sociaux, abus et dépendance. Expertise collective, inserm (Ed), Paris, 536 p, 2003.
- [16] K. G. Kouassi, Etude ethnobotanique des plantes employées dans la confection des «bitters», macérations alcooliques traditionnelles, chez les Agni-Ndenye et les Agni Sanwi (Est et Sud-Est de la Côte d'Ivoire), Mémoire, Université Nangui Abrogoua (Côte d'Ivoire), 42 p, 2015.
- [17] N. Ilic, B. M. Schmidt, A. Poulev and I. Raskin, Toxicological evaluation of Grains of Paradise (*Aframomum melegueta*) [Roscoe] K. Schum, *Journal Ethnopharmacology*, vol. 2, no. 127, pp. 352-356, 2018.
- [18] Anonyme, Pharmacopée traditionnelle de la République Démocratique du Congo. 1ère Ed. Science et tradition, 2009.
- [19] K. E. EFFE, Activité hépatoprotectrice de *Alchornea cordifolia* (Euphorbiaceae) dans un modèle animal d'hépatotoxicité induite par les médicaments antituberculeux, Thèse, Université Félix Houphouët Boigny (côte d'ivoire), 380 p, 2018.
- [20] Y. A. Koudoro, D. Agbangnan, C. Pascal, Bothon, S. R. Bogninou, G. A. Alitonou, F. Avlessi and C. K. D. Sohounhloue, Métabolites secondaires et activités biologiques des extraits de l'écorce de tronc de *Khaya senegalensis*, une plante à usage vétérinaire récoltée au Bénin, *International Journal of Innovation and Applied Studies*, vol. 4, no. 23, pp. 441-450, 2018.
- [21] C. J. B. Jules, Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum Melegueta*, *Mondia Whitei*, *Piper Guineense*, et *Zingiber Officinale* chez le rat, Mémoire, Université de Yaoundé1 (Cameroun), [online] Available <https://www.memoireonline.com>, 69 p, 2011.

- [22] H. H. Parc, S. Lee, S. Hee-Young, S. B. Parc, K. Mi-Sun, J. C. Eun, S. K. S. Thoudam, H. H. Jeung, L. Maan-Gee, E. K. Jung, C. H. Myung, K. K. Taeg, H. K. Yeo and H. K. Sang, Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells, *Archives of Pharmacal Research*, vol. 10, no. 31, pp. 1303-1311, 2008.
- [23] H. Hossain, I. A. Jahan, S. I. Howlader, S. K. Dey and A. Hira, Phytochemical screening and anti-nociceptive properties of the ethanolic leaf extract of *Trema cannabina* Lour., *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, vol. 1, no. 3, pp. 103-108, 2013.
- [24] M. E. Mpondo, S. D. Dibong, Y. C. F. Ladoh, R. J. Priso and A. Ngoye, Les plantes à phénols utilisées par les populations de la ville de Douala, *Journal of Animal and Plant Sciences*, no. 15, pp. 2083-2098, 2012.
- [25] D. Amadou, Etude de la Phytochimie et des activités biologiques de *Syzygium Guineense* Willd. (Myrtaceae), Thèse, Université de Bamako, (Mali), 100 p, 2005.
- [26] A. M. Agbor, Methanol extracts of medicinal plants used for oral healthcare in Cameroon, *Biochemistry & pharmacology*, vol. 4, no. 2, 164 p, 2015.
- [27] T. S. Petchayo, Identification des principaux phytopathogènes du poivre (*piper nigrum*) de penja et contrôle du dépérissement lent par *trichoderma asperellum* et l'extrait hydroéthanolique de *chromoleana odorata*, Thèse, Université de Yaoundé (Cameroun), 271 p, 2022.
- [28] OCDE, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques: Toxicité orale aiguë -Méthode de l'ajustement, Essai 425-350, 2008.
- [29] J. F. Ahounou, Evaluation de l'activité des extraits aqueux de *Sterculia setigera* Delile (sterculiaceae) et du mélange *Aframomum melegueta* (roscoe) K. Schum (zingiberaceae) - *Citrus aurantifolia* (Christm et Panzer) Swingle (rutaceae) sur l'asthme induit par l'effort, Thèse, Université d'Abomey-Calavi (Bénin), 170 p, 2011.
- [30] A. Essoham, K. Gnatoulma, A. T. Gerard, R. Manuel, H. A. Adjoa, E. T. Pélagie, B. Komlan, T. Tchadjabo, A. Yaovi, H. Achim, E. L. Laura and D. K. Simplice, Toxicity, chemical composition, anti-inflammatory and antioxidant activities of plants used for the treatment of helminth infections in the Kara and Central region of Togo, *Journal of Applied Biosciences*, no. 156, pp. 16114-16131, 2020.
- [31] E. N. Marieb, *Essentials of Human Anatomy and Physiology*, Pearson/Benjamin Cummings (Ed), San Francisco, 632 p, 2009.
- [32] A. D. Atsamo, T. B. Nguelefack, J. Y. Datté and A. Kamanyi, Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents, *Journal of Ethnopharmacology*, no. 134, pp. 697-702, 2011.
- [33] A. T. Hariri, S. A. Moallem, M. Mahmoudi and H. Hosseinzadeh, The effect of crocin and safranal, constituents of saffron, against subacute effect of diazinon on hematological and genotoxicity indices in rats, *Journal of Phytomedicine*, vol. 6, no. 18, pp. 499-504, 2011.
- [34] S. Kumar, P. Gupta, S. Sharma and D. Kumar, A review on immunostimulatory plants, *Journal of Chinese integrative Medicine*, vol. 2, no. 9, pp. 117-128, 2011.
- [35] G. Toudji, E. Thiombiano, S. Karou, A. Kokou, Y. Adjra, H. E. Gbekley, M. Kiendrebeogo, Y. Ameyapoh and J. Simpore, Antibacterial and AntiInflammatory Activities of Crude Extracts of three Togolese Medicinal Plants against Esbl *Klebsiella Pneumoniae* Strains, *African Journal of Traditional Complementary Alternative Medicines*, vol. 1, no. 15, pp. 42-58, 2018.
- [36] J. D. Gbenou, J. F. Ahounou, P. Ladouni, W. K. D. D. Agbodjogbe, R. Tossou, P. Dansou and M. Moudachirou, Propriétés Anti-Inflammatoires des extraits Aqueux de *Sterculia setigera* Delile et du mélange *Aframomum melegueta* K. Schum - *Citrus aurantifolia* Christm et Panzer, *Journal International des Sciences Biologiques et Chimique*, vol. 2, no. 5, pp. 634-641, 2011.
- [37] I. A. Sirwal, K. A. Banday, A. R. Reshi, M. A. Bhat and M. M. Wani, Estimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) JK Science, *Journal of Medical Education & research*, vol. 3, no. 6, pp. 121-123, 2004.
- [38] T. O. Ajibade and F. O. Olayemi, Reproductive and toxic effects of methanol extract of *Alchornea cordifolia* leaf in male rats, *Andrologia*, vol. 9, no. 47, pp. 1034-1040, 2015.
- [39] B. A. Ference, J. J. P. Kastelein, K. K. Ray, H. N. Ginsberg, M. J. Chapman, C. J. Packard, U. Laufs, C. Olivier-Williams, A. M. Bois, A. S. Butterworth, E. D. Angelantonio, J. Danesh, D. L. B. Nicholls, M. S. Sabatine and A. L. Catapano, Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease, *Journal of American Medical Association*, vol. 14, no. 321, pp. 364-373, 2019.
- [40] M. Vessal, M. Hemmati and M. Vasei, Hypoglycemic effects of quercétine in streptozocin-induced diabetic rats, *Comparative Biochemistry Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, vol. 3, no. 135, pp. 357-364, 2003.
- [41] M. Takin, M. Ahokpè, L. Zohoun, E. Assou, N. Aivodji, E. Agossou and A. Sezan, Effect of total *Khaya senegalensis* (Meliaceae) barks extracts on hepatic liberation of glucose, *National Journal of Physiology, Pharmacy and pharmacology*, vol. 2, no. 4, pp. 105-110, 2014.
- [42] S. O. Kolawole, O. T. Kolawole and M. A. Akanji, Effects of aqueous extract of *Khaya senegalensis* stem bark on biochemical and hematological Parameters in Rats, *Journal of Pharmacology and Toxicology*, no. 6, pp. 602-607, 2011.

- [43] A. D. Wallace and S. A. Meyer, Hepatotoxicity in A Textbook of Modern Toxicology, John Wiley & Sons (Ed), Canada, New Jersey, pp. 277-290, 2010.
- [44] G. Kumar, G. B. Sharmila, P. Vanithapappa, M. Sundararajan and P. Rajasekara, Hepatoprotective activity of *Trianthema portulacastrum* L. against paracetamol and thioacetamide intoxication in rat albino rats, Journal of Ethnopharmacology, no. 92, pp. 37- 40, 2004.
- [45] K. Kushal, S. Sabeena and K. Ashish, Acute and sub-acute toxicological evaluation of lyophilized *Nymphaea x rubra* Roxb. ex Andrews rhizome extract, Regulatory Toxicology and Pharmacology, no. 88, pp. 12-21, 2017.
- [46] Y. M. Li, S. H. Chen, C. H. Yu, Y. Zhang and G. Y. Xu, Effect of acute alcoholism on hepatic enzymes and oxidation/antioxidation in rats, Hepatobiliary & Pancreatic diseases international, vol. 2, no. 3, pp. 241-244, 2004.



Control of Chemical Contaminants and Evaluation of Oral Subacute Toxicity of an Alcoholic Polyherbal Product “Plaie de ventre” Marketed for Health Claims in Yopougon (Côte d’Ivoire)

**Aboli Tano-Bla Félicité^{a,b*}, Kporou Kouassi Elisée^{a,b},
Gbogbo Moussa^b, Beugre Avit Grah Maxwell^b,
Kouakou Gisèle-Siransy^c and Djaman Allico Joseph^{d,e}**

^a *Research Excellence Group on Traditional Pharmacopoeia Products (GeRProPhaT), Jean Lorougnon Guede University, Daloa, Côte d’Ivoire.*

^b *Department of Biochemistry-Microbiology, Agrovalorization Laboratory, Jean Lorougnon Guede University, Daloa, Côte d’Ivoire.*

^c *Laboratory of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical and Biological Sciences, Félix Houphouët-Boigny University, Abidjan, Côte d’Ivoire.*

^d *Laboratory of Biology and Health, UFR Biosciences, Félix Houphouët-Boigny University, Abidjan, Côte d’Ivoire.*

^e *Department of Clinical and Fundamental Biochemistry, Pasteur Institute of Côte d’Ivoire, Abidjan, Côte d’Ivoire.*

Authors’ contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. The author ATF carried out the experiment and wrote the manuscript while the author KKE designed the methodology and contributed to the writing of the manuscript. The author GM supervised the experiments. Finally, the authors BAGM, KGS and DAJ corrected the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/JAMPS/2023/v25i8633

Open Peer Review History:

This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: <https://www.sdiarticle5.com/review-history/105015>

*Corresponding author: E-mail: abolifelicite@gmail.com;

ABSTRACT

Objective: Alcoholic mixtures are highly appreciated by the Ivorian population to their low cost and for their health claims. Contaminants control and toxicity tests were carried out in order to check the harmlessness of extractable from polyherbal product "Plaie de ventre".

Place and Duration of Study: The study was conducted at the Laboratory of Pharmacology and Clinical Pharmacy of Félix Houphouët-Boigny University for a period of 4 months.

Methods: The search for pesticide residues and metallic trace elements was carried out respectively by high-performance liquid phase chromatography and by atomic absorption with air-arc flame ethylene AAS 20, respectively. Subacute oral toxicity study involved daily administration of the extractable from the polyherbal product to three groups of rats for 28 days at doses of 21.06, 42.12, and 84.24 mg/kg bw.

Results: The detected residues of pesticides and trace metals in product "Plaie de ventre" mixture were consistent with the standards for their use. Moreover, the administration of extractable from this mixture did not result in any alteration of the body or relative weights of the rats, the structure of the kidney and liver at different doses. Finally, the analysis of the hematological and biochemical parameters indicated a noteworthy escalation ($p < 0.05$) in levels of white blood cells, blood platelets, and serum triglycerides.

Conclusion: The extract from the polyherbal "Plaie de ventre" caused changes in hematological and biochemical parameters compared to control group in treated rats. Consumers may face a long-term risk of developing hyperlipidemia.

Keywords: Polyherbal; contaminants; hematological; biochemical.

1. INTRODUCTION

In Côte d'Ivoire, herbal medicinal products are highly developed with the aim of providing health care to the population [1]. These products could be found in various forms such as dry powders, plant organs, ointments, capsules, aqueous and alcoholic liquid products [2]. The Later forms are very popular in Ivorian bistros. Indeed, many people go to these traditional drinking places to consume alcoholic herbal concoctions which health claims are attributed. Unfortunately, these alcoholic proposals contain mixture of several plant species for which no safety data are available, and which could significantly alter the health of consumers in short-to-medium and long-term. Some cases of intoxication have been reported in the press following the consumption of these alcoholic beverages. In 2015, cases of intoxication with 12 deaths were reported in Bocanda (Center of Côte d'Ivoire), in 2019, a similar intoxication with 08 deaths was described by a reporter in Abatta in the commune of Bingerville (South of Côte d'Ivoire), and in 2020, 09 deaths were reported in the commune of Abobo (South of Côte d'Ivoire) [3,4,5]. In addition, some people intoxicated by these

products indicated some side effect such as: digestive disorders, dermatological disorders, neurological disorders, dizziness, headache, asthenia and hyperthermia [6]. One the most popular alcoholic polyherbal products marketed in some communes of Abidjan (Côte d'Ivoire) is called "Plaie de Ventre". This product was widely used by consumers for its claims against stomach ache, abdominal pain, constipation and hemorrhoids [7]. It's a mixture of six plants including *Alchornea cordifolia*, *Piper guineense*, *Aframomum melegueta*, *Khaya senegalensis*, *Monodora myristica* and *Xylopi aethiopica*.

Although previous studies have shown that these plants taken individually are relatively non-toxic to humans [8,9,10], there is a little safety data available on this complex mixture.

Therefore, it's necessary to screen chemical control and harmlessness of the product "Plaie de Ventre" in order to ensure its safe use. Previously, oral acute toxicity studies conducted on this polyherbal product in Wistar rats showed that no behavioral changes in the rats, and estimated LD50 was greater than 5000 mg/kg bw. In addition, evaluation of hematological and

biochemical parameters at 500 mg/kg bw revealed some changes in the values [7].

This study aims to provide further data on this product by analyzing chemical contaminants and performing a subacute oral toxicity test. This work therefore constitutes a food safety indicator to be disseminated to the scientific community, political and administrative authorities, bistro managers and consumers about the risks to which consumers of this alcoholic beverage are exposed, and to take steps to regulate the marketing of these drinks.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Materials

2.1.1 Polyherbal product “Plaie de Ventre”.

The material was obtained from a traditional bistro owner in the town of Yopougon (Abidjan). It is a blend of a traditional alcohol (45°C) and six medicinal plants including *Alchornea cordifolia*, *Piper guineense*, *Aframomum melegueta*, *Khaya senegalensis*, *Monodora myristica* and *Xylopia aethiopica*.

2.1.2 Animal

Male and female Wistar rats of the species *Rattus norvegicus* eight (08) weeks old, with an average of 126.37 g body weight were used for the experiment. The rats were provided by the animal facility of Laboratory of Pharmacology and clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical and Biological Sciences, Félix Houphouët-Boigny University (Abidjan, Côte d'Ivoire).

2.2 Methods

2.2.1 Preparation of dry extract

A volume of 20 L of the polyherbal product “Plaie de ventre” was filtered through a square of cloth and then concentrated under reduced pressure at 40°C using a Heidolph G3 rotary evaporator. The extract was then dried in a Memmert type oven at 50°C to obtain the dry extractable of the alcoholic mixture and then stored in a jar for the experiments [11].

2.2.2 Heavy metals control

Heavy metals are present in the environment and can be absorbed by plants and accumulate in the roots, stems or leaves if the concentration increases in the soil. The most toxic of these are Arsenic (As), Cadmium (Cd), Mercury (Hg) and

Lead (Pb). Atomic Absorption Spectrometry (AAS.) is the method used for the determination of trace metals [12].

2.2.2.1 Procedure

A mass of 0.3 g of dry extract of the polyherbal product “Plaie de ventre” was calcined at 600°C for 5 hours in an oven until a white ash was obtained. After cooling, 5 mL of 1N nitric acid was added and evaporated to dryness on a sand bath (or hot plate). Five (5) mL of 1N hydrochloric acid was added to the residue and the whole is reheated at 400°C for 30 min. The calcined residue is removed from the furnace and 10 mL of 0.1N hydrochloric acid is added to the crucible to recover the product. The mixture obtained was poured directly into a 50 mL volumetric flask. The operation (washing the crucible with 10 mL of HCl at 0.1 mL) is repeated three times and the flask was filled to the mark. The supernatant was collected and filtered using 0.45 micron Whatman paper. The elements including Arsenic (As), Cadmium (Cd), Mercury (Hg) and Lead (Pb) in the solution are then determined by AAS [13].

2.2.2.2 Calculation of maximum admissible concentrations

The permissible Daily Exposure (PDE) in µg/day is the maximum amount of an elemental impurity (IE) that can be absorbed by a 50 kg individual without causing adverse or toxic effects. It is from this PDE that the threshold specifications are determined, which make it possible to know whether the analyzed product contains a level of a given impurity that is compliant or not. Thus by definition, the Maximum Admissible Concentration (MAC) of an elemental impurity (EI) X is the maximum amount of that impurity that can be present (expressed in µg) per gram of finished product (drug) without causing health risks to the patient consuming that drug [14].

$$\text{MAC} = \text{PDE } (\mu\text{g/day}) / \text{MDI of the alcoholic mixture (g/day)}$$

With

MAC: Maximum Admissible Concentration (µg/g)

PDE: Permissible Daily Exposure (µg/day)

MDI: Maximum Daily Dose of the Drug

2.2.2.3 Risk assessment

This step consists of comparing the analytical data from the previous step for each batch with

the established Permissible Daily Exposure (PDE). In order to be able to compare each dosed concentration with the Permissible Daily Exposure (PDE) of the impurity element in question, it is necessary to determine threshold concentrations called specifications. The ICHQ3D guidelines specify two threshold specifications to be calculated:

-Threshold specification at 30% of the PDE.

-Threshold specification at 100% of the PDE.

So;

The 30% threshold is equal to; $0.3 \times \text{MAC}$ ($\mu\text{g/g}$)

And the threshold at 100% is equal to; $1 \times \text{MAC}$ ($\mu\text{g/g}$)

The introduction of a 30% threshold makes it possible to define control strategies. This is why the "control threshold" standard is used. According to ICHQ3D guidelines, if its trace metal concentration is below the 30% threshold [14].

2.2.3 Analysis of pesticide residues

The pesticides are phytosanitary products (herbicides, fungicides, insecticides) used for the protection of crops against predators and parasites [15]. The assay was carried out by a high performance liquid chromatography (SHIMADZU) type consisting of a TRAY tank, a DGU-20A5 degasser, a SIL-20A autosampler, an LC pump -20AT, a CTO-20A type oven and an SPD-20A UV/VIS detector. Data acquisition was performed using a computer equipped with LC Solution software.

2.2.3.1 Analytical protocol

2.2.3.1.1 Solid phase extraction

The Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe (QuEChERS) extraction and purification method was used in this study [15]. Briefly, 2.5 g of sample was placed in an Erlenmeyer flask, 20 mL of dichloromethane was added, then homogenized on a shaker for 1 hour. The whole was filtered on Whatman paper in a ground bottom flask, evaporated to dryness with a BUTCHI type Rotavapor at 40°C. Then 5 mL of methanol was added to the flask, evaporated to dryness and the whole was transferred to a tube.

2.2.3.1.2 Purification

Activate the C18 cartridge with 10 mL methanol from 10 mL of acetonitrile. Pass the 10 mL of concentrated sample through the Rotavapor in the cartridge and allow the cartridge to dry for 30 minutes. Place a tubing under the cartridge. Dissolve the pesticides retained in the C18 cartridge by adding 10 mL of hexane. Transfer dropwise into the tube and measure the volume obtained. Then transfer to a vial for pesticide quantification using HPLC (SHIMADZU). Data acquisition was performed using a computer equipped with LC Solution software [16].

2.2.4 Subacute oral toxicity assessment method

The study was conducted according to OECD Guideline 407 and was performed on Wistar rat (preferred experimental species) [17]. Twenty-four albino Wistar rats were used and divided into four equal groups of three males and three females.

2.2.4.1 Conditioning of animals

All animals were acclimated for two weeks to a temperature of $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and alternating 12 hours of light and 12 hours of darkness with free access to food and water. Bedding was changed every three (3) days [18]. The diet consisted of IVOGRAIN® company granules, which the rats had consumed continuously in the bottles [19].

2.2.4.2 Preparation and administration of doses

The different concentrations used were prepared according to the concentration of extractable from the polyherbal product "Plaie de ventre" present in a 125 milliliter glass (glass used to consume the product) and administered according to the body weight of the animals. The decreasing concentrations were then used to highlight a relationship between the response and the dose administered. The difference between two doses was a factor of 2.

A total of 24 rats were individually caged and divided into four (4) batches of six (6) animals, including three (3) test batches (Batch 2 through 4) and one (1) control batch (Batch 1). Three extractable concentrations of 21.06, 42.12, and 84.24 mg/kg bw were tested in batches 2, 3, and 4, respectively, while batch 1 received only distilled water. The animals were fasted and allowed free access to water. They were weighed, and the test substance was

administered daily by gavage (intraesophageal) at a rate of 1 milliliter (mL) per 100 g bw for 4 weeks. During the dosing period, animals were carefully observed daily for signs of toxicity. Rats were waterboarded and weighed every 7 days for 28.

2.2.4.3 Determination of some hematological and biochemical parameters

Rats were fasted the day before, weighed, anesthetized, and blood samples were collected at the beginning and end of the experiment (D0 and D28). Blood was collected in EDTA and dry tubes for the determination of hematological and biochemical parameters. These tests were performed using automated biochemical (Rayto RT-9200) and hematological (URIT-3000 Plus) analyzers. The influence of the administered dose on these various parameters was evaluated by complete blood count (CBC), determination of some hepatic markers (AST and ALT transaminases, alkaline phosphatase: ALP), kidney (creatinine and urea), lipids (total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides) and carbohydrate metabolism (glycemia) [20].

For histopathological analysis, the livers and kidneys were isolated from the rats for each batch. These organs were rinsed with 0.9% saline, weighed and preserved in 10% formalin. The relative weight of each organ was calculated according to the formula below [21]. Histologic sections of these organs stained with hematoxylin-eosin were examined under the microscope.

$$Pr = (Po / Pa) \times 100$$

Pr: Relative weight of the organ (g/100 g)

Po: Weight of the organ (g)

Pa: Body weight of the rat (g)

2.2.4.4 Statistical analysis

GraphPad Prism software version 7.00 was used for statistical data analysis and graphical presentation. Data were analyzed by one-way ANOVA. Tukey's test was used to compare the means of the different extractable concentrations with the control batch. Results are presented as mean \pm standard error of the mean. The difference between two means was considered [22].

significant when $p < 0.05$ (*),

very significant when $p < 0.01$ (**)

highly significant when $p < 0.001$ (***),

and not significant when $p > 0.05$ (NS).

3. RESULTS

3.1 Trace Metal Analysis

The chemical analysis of the polyherbal product "Plaie de ventre" revealed the presence of several metallic trace elements including Arsenic (As), Cadmium (Cd), Mercury (Hg) and Lead (Pb). The presence of the trace metal contents is recorded in Table 1.

3.2 Dosage of Pesticide Residues

The results of pesticide dosage are presented in Table 2.

The HPLC test revealed the presence of Propazine, Fenuron, Metazachlor, Aldicarb and Vinclozolin.

3.3 Oral Subacute Toxicity

The effects associated with daily oral administration at repeated doses of the extractable were assessed after evaluation of behavioral parameters and weight growth, relative organ weights and biochemical parameters.

3.3.1 Clinical signs of intoxication

Behavioral observations throughout the study period revealed that no behavioral change was observed for 28 days.

3.3.2 Effect of extractable on body weight gain in rats

The evolution of body weight of the treated rats at the beginning (day 0) and at the end of the experiment (days 28) is shown in Fig. 1. No significant changes were observed.

3.3.3 Effect of polyherbal extract "Plaie de Ventre" on variation of hematological

A significant increase in the number of white blood cells and platelets was observed at the doses of 42.12 mg/kg and 84.24 mg/kg, and even at the dose of 21.06 mg/kg for white blood cells (Figs. 2 and 3). Figs. 4 and 5 show the variation in red blood cells and hemoglobin concentration. In these graphs, no significant change in these parameters was observed at day 28 compared to the controls.

Table 1. Trace metals conformity

Élément Metallic Trace	Mercury(Hg)	Lead (pb)	Cadmium (cd)	arsenic (As)
PDE: Permissible Daily Exposure (µg/day)	30	5	5	15
MDI: Maximum Daily Dose of the Drug (g/day)	0.417	0.417	0.417	0.417
MAC : Maximum Admissible Concentration (µg/g)	71.94	11.99	11.99	35.97
30% Threshold Control Threshold)	21.582	3.60	3.60	10.79
100% Threshold	71.94	11.99	11.99	35.97
Polyherbal concentrations in trace metals	0.076	-0.011	-0.17	0.027
Conclusion: Compliance with ICHQ3D guidelines	Compliance	Compliance	Compliance	Compliance

Table 2. Pesticide residues

Family	Molécule	Concentrations (mg/kg)	LQ (mg/kg)
TRIAZINE	Désisopropylatrazine	ND	0.018
	Désethylatrazine	ND	
	Simazine	ND	
	Cyanazine	ND	
	Atrazine	ND	
	Propazine	0.003	
	Terbutylazine	ND	
	Prometryn	ND	
	Terbutryn	ND	
TRIAZINONE	Métamitron	ND	0.025
	Hexazinone	ND	
	Metribuzin	ND	
DERIVES DE L'UREE	Fenuron	0.040	0.018
	Métoxuron	ND	
	Monuron	ND	
	Méthabenzthiazuron	ND	
	Chlortoluron	ND	
	Monolinuron	ND	
	Isoproturon	ND	
	Diuron	ND	
	Metobromuron	ND	
	Buturon	ND	
	Linuron	ND	
CHLOROACETAMIDE	Metazachlor	0.034	0.010
	Metolachlor	ND	
CARBAMATE	Aldicarb	0.0043	0.009
	Chlorpropham	ND	
ORGANOPHOSPHORE	Parathion-méthyl	ND	0.009
	Chlorfenvinphos	ND	
	Parathion-éthyl	ND	
DICARBOXIMIDES	Vinclozolin	0.0012	0.009

ND: Not Detected; LQ: Limit of quantification (lowest measurable concentration)¹

3.3.4 Effects of polyherbal extract “Plaie de Ventre” on variation of biochemical parameters

The variations of biochemical parameters are shown in the Table 3.

Significant differences were observed between the batches of treated rats and the control batch for Triglycerol parameters while no difference was observed for kidney markers (Creatinemia and Urea), liver markers (Transaminase and Alkaline phosphatase),

lipid parameters (Total cholesterol, HDL and LDL cholesterol) and blood glucose.

3.3.5 Effects of the polyherbal product "Plaie de ventre" on relative organ weights

The relative weights of the organs are presented in Table 4.

No significant difference was observed between the control and treated batches for these parameters.

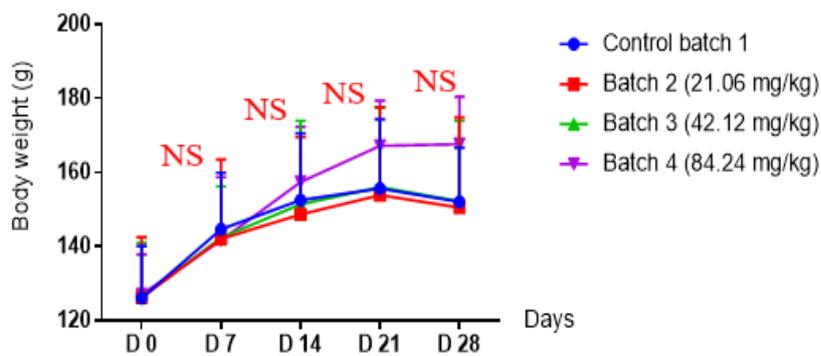


Fig. 1. Evolution of body weight during the 28-day experiment.

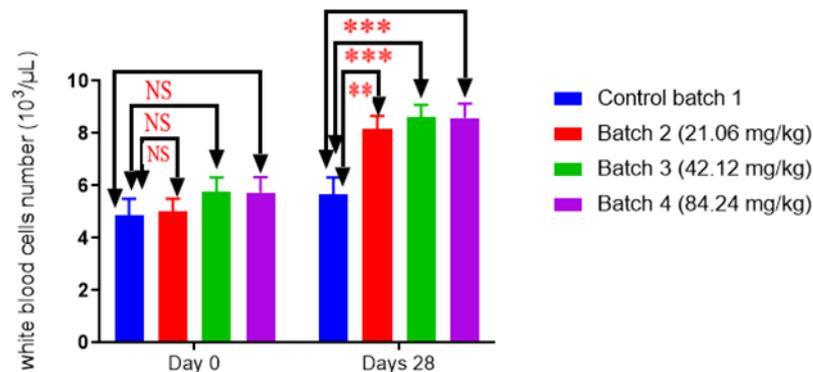


Fig. 2. Effect of polyherbal extract administration on the number of white blood

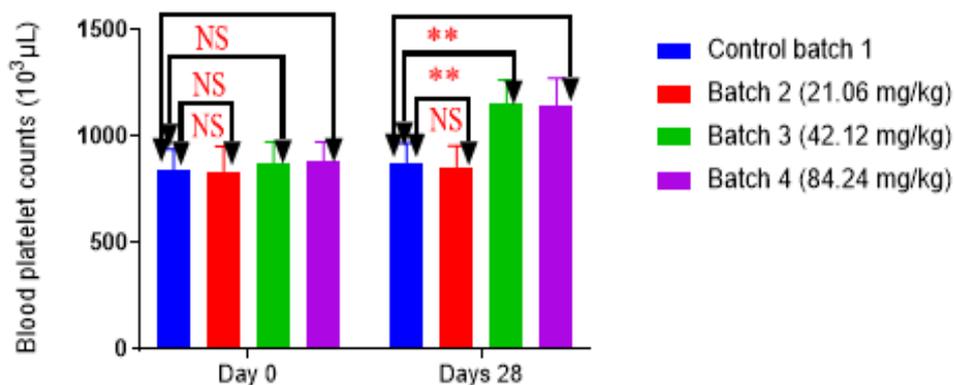


Fig. 3. Effect of polyherbal extract administration on the number of patelets

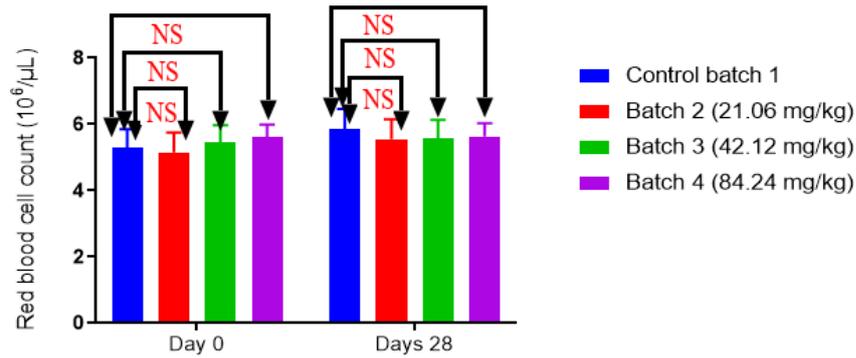


Fig. 4. Effect of polyherbal extract administration on the red blood cell count

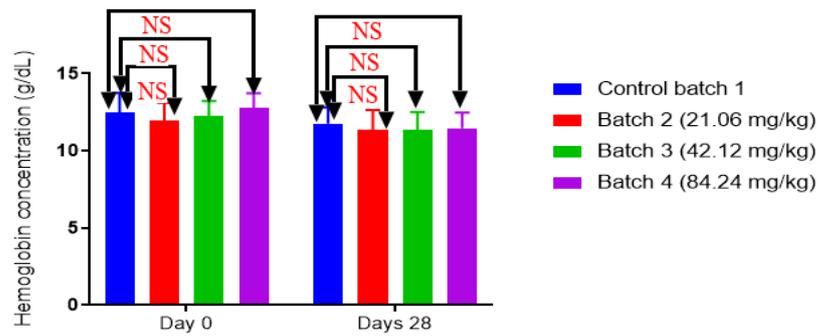


Fig. 5. Effect of polyherbal extract administration on hemoglobin concentration

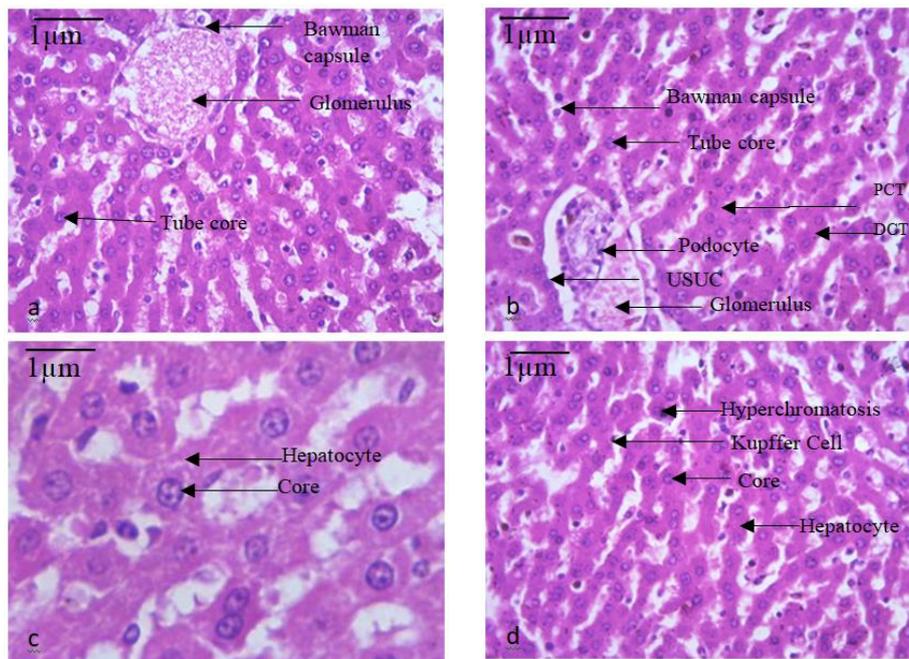


Fig. 6. Histological section of kidney (a, b) and liver(c, d)

a: View of a kidney section taken from the rats of the control batch, Gx400,

b: View of a kidney section taken from rats treated at the dose of 84.24 mg/kg de bw, Gx400,

PCT: Proximal Convoluted Tube, DCT: Distal Convoluted Tube, USUC: Urinary space or urinary chamber.

c: View of liver section taken from the control batch, Gx400,

d: View of a liver section taken from rats treated at the dose of 84.24 mg/kg bw, Gx400 Hematoxylin – eosin staining.

Table 3. Variations biochemical parameters on Day 0 and Days 28

Paramètres	Batch	Day 0	Day 28
SGPT	Control batch 1	235.9 ± 8.47	243.8 ± 6.791
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	227.3 ± 8.72	225.4 ± 6.03
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	222.1 ± 7.93	226.6 ± 4.589
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	227.3 ± 7.26	233.6 ± 5.13
SGOT (AST)	Control batch 1	172.8 ± 5.494	86.72 ± 5.327
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	161.7 ± 5.423	68.27 ± 6.02
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	154.3 ± 5.253	82.15 ± 4.062
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	152.8 ± 5.432	83.54 ± 4.86
ALP	Control batch 1	144.2 ± 5.70	112.1 ± 3.55
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	149.2 ± 5.50	121 ± 4.168
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	158.8 ± 5.70	124.9 ± 3.248
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	162.1 ± 5.74	123.9 ± 3.069
Cholestérol Total	Control batch 1	0.532 ± 0.034	0.96 ± 0.06
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	0.492 ± 0.048	1.03 ± 0.06
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	0.455 ± 0.040	1.16 ± 0.08
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	0.408 ± 0.040	1.16 ± 0.08
HDL Cholestérol	Control batch 1	0.380 ± 0.021	0.24 ± 0.016
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	0.350 ± 0.016	0.26 ± 0.016
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	0.360 ± 0.021	0.29 ± 0.018
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	0.340 ± 0.013	0.29 ± 0.028
LDL Cholestérol	Control batch 1	0.152 ± 0.01	0.45 ± 0.03
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	0.133 ± 0.01	0.46 ± 0.04
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	0.145 ± 0.01	0.54 ± 0.03
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	0.147 ± 0.01	0.54 ± 0.03
Triglycerol	Control batch 1	1.47 ± 0.060	1.38 ± 0.05
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	1.34 ± 0.067	1.54 ± 0.06
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	1.30 ± 0.061	1.53 ± 0.08
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	1.32 ± 0.060	1.65 ± 0.07*
Créatinine	Control batch 1	5.08 ± 0.08	3.10 ± 0.2082
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	5.17 ± 0.10	3.02 ± 0.1869
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	5.17 ± 0.10	2.70 ± 0.1693
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	5.25 ± 0.11	2.53 ± 0.2092
Urea	Control batch 1	0.127 ± 0.002	0.077 ± 0.005
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	0.129 ± 0.002	0.075 ± 0.004
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	0.129 ± 0.002	0.067 ± 0.005
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	0.131 ± 0.003	0.063 ± 0.005
Glycemia (Blood glucose)	Control batch 1	0.86 ± 0.05	1.20 ± 0.057
	Batch 2 (21.06 mg/kg)	0.84 ± 0.04	1.17 ± 0.054
	Batch 3 (42.12 mg/kg)	0.85 ± 0.04	1.25 ± 0.031
	Batch 4 (84.24 mg/kg)	0.84 ± 0.04	1.26 ± 0.036

* : Significant difference, ** : Very significant difference *** : Highly significant difference. SGPT (Sérum Glutamic Pyruvic Transférase), SGOT (Sérum Glutamic oxaloacetic Transférase), HDL (.High Density Lipoproteins), LDL (Low Density Lipoprotéins), APL (Alkaline Phosphatase).

Table 4. Effect of the administration of extractable on the relative weight of the organs

Batches	Relative kidney weights	Relative liver weights
Batch 1 (Control)	0.7204 ± 0.045	4.567 ± 0.123
Batch 2 (21.06 mg/kg)	0.7752 ± 0.116	4.141 ± 0.436
Batch 3 (42.12 mg/kg)	0.7034 ± 0.018	3.711 ± 0.106
Batch 4 (84.24 mg/kg)	0.6936 ± 0.026	3.899 ± 0.132

The results are expressed as mean ± standard deviation (n=3).

3.3.5.1. Effect of extractable on hepatic and renal tissues

Analysis of the histological sections did not reveal any change in the structure of the liver and kidney of the rats. However, hyperchroma-

tosis was observed in the structure of the liver (Fig. 6).

4. DISCUSSION

The aim of this study was to evaluate the safety of the extractable mixture of "Plaie de ventre"

after daily oral administration for 28 days on the biochemical, hematological and histological parameters in Wistar rats.

The dosage of trace metals revealed the presence of Mercury, Cadmium, Lead, and Arsenic. Our results are in conformity with those of [12]; who noted the presence of Lead, Cadmium and Arsenic in the stems and roots of *Zygophyllum*. The solvent used, the soil conditions, the non-compliance with good manufacturing practices for the mixture and the solvent could explain this contamination. Furthermore, a study carried out by Koffi et al. [23] on the quality of traditional alcohol "Koutoukou" in relation to the different traditional manufacturing processes in the main production areas in Côte d'Ivoire showed contamination of "Koutoukou" with Lead and Cadmium. According to these authors, this contamination is due to the lack of training of producers based on Good Manufacturing Practices (GMP). Trace metals are naturally present in soil, water and air. The most toxic among are cadmium, arsenic, lead and mercury [24]. According to [25], toxic metals, even at low concentrations, have a polluting nature with harmful effects on living organisms. This assertion is supported by the work of [26] on female rats. In these studies, an increase in the level of white blood cells was observed after oral administration of lead acetate at a rate of 0.2% in double-distilled water from the first day of gestation until weaning. Despite the conformity of the residues present in the mixture of this study, it could affect the health of consumers.

The presence of pesticide residues (Propazine, Fenuron, Metazochor, Aldicarb and Vinclozolin) in the mixture could be explained by their use for the cultivation of plants, the chemical pollution of the environment and also by the non-respect of the agricultural practices (use of the minimum quantities necessary to effectively protect the crops).

A pesticide residue is the portion of a chemical or its degradation product that remains on the plant, in parts of the plant or in the soil [27]. Maximum residue limits (MRLs) in food are established on the basis of toxicological and agronomic data. They reflect good agricultural practices that result in residue levels that do not cause health effects [28]. According to the J.O.R.A.D.P. No. 13 of 03/09/2014, the limit of water quality parameters for human consumption for total pesticides is 0.5 µg/L [29]. This value is significantly higher than that found in the

polyherbal product "Plaie de ventre" (0.0813 µg/L). Therefore, the level of pesticide present in the polyherbal extract has no effect on the consumer.

Monitoring of the body weight of the treated rats showed no disturbance in the weight gain of the animals at the doses of 21.06, 42.12 and 84.24 mg/kg bw compared to the control. Thus, the extract does not affect the body-weight gain of the animals. These data suggest that the extractable of the mixture does not significantly affect body weight. These results do not support those of [30] who observed weight loss in males and females at the end of their experiment with extracts of *Aframomum melegueta*, *Xylopi aethiopica* and *Khaya senegalensis*.

Regarding the effect of the alcoholic mixture on the hematological parameters, no significant modification of the rate of erythrocytes and hemoglobin was observed. Our results are in agreement with those of [30], who also did not observe any change in the level of erythrocytes and hemoglobin after administration of hydroethanolic extracts of *Aframomum melegueta* and *Kaya senegalensis* at a dose of 300 mg/kg bw in female rats. These results could lead to say that the extract of the studied mixture would not induce anemia. On the other hand, an increase in the level of white blood cells and platelets was observed in rats treated at all doses for leukocytes and at doses of 42.6; 84.24 for platelets. These results are consistent with those [30]. These authors also observed an increase in the level of white blood cells and platelets after 28 days of treatment with the aqueous extract of *Aframomum melegueta* and *Kaya Senegalensis* at a dose of 300 mg/kg bw. The same observation was made at the level of white blood cells by Kplé et al. [31] on an herbal remedy of *Zanthoxylum leprieurii*, *Xylopi aethiopica*, and *Harungara madagascariensis*. The increase observed in this study would be due to the presence of bioactive substances capable of enhancing the immune response by increasing the level of white blood cells [32,33]. Indeed, white blood cells have the role of protecting and defending the body against bacteria, foreign substances, viruses, parasites, toxins and tumor cells. An increase in leukocytes may indicate activation of the immune system in response to infection, inflammation, or even necrosis [34]. The studies carried out by Aboli et al [7] revealed the presence of flavonoid and phenolic compound in the alcoholic polyherbal. According to these authors, these compounds

have a strong antioxidant potential capable of activating the immune system. The presence of chemical these compound in the extract of this study may partially justify this claim.

Regarding the biochemical parameters, a significant increase in the serum level of triglycerides was observed at the dose of 84.24 mg/kg bw. Our results confirm those [35]. They showed a significant non-dose-related increase in triglycerides after administration of an ethanolic extract of *Alchornea cordifolia* leaves to rats at doses of 400 and 800 mg/kg bw. Indeed, the increase in triglycerides suggests that the mixture has the potential to induce hyperlipidemia, which is indicative of a lipid metabolism disorder [36].

Hypertriglyceridaemia is therefore a less potent cardiovascular risk factor than an increase in LDL cholesterol. Triglycerides are produced by the liver, but are also absorbed by the diet (sugars, alcohol) and constitute the body's largest stock of fatty acids. They are mainly found in adipose tissue. Their increase can be explained by a multifactorial origin combining a genetic predisposition and behaviours that favour them, such as excess weight, prolonged dieting, physical exercise, unbalanced diet and stress [37,38].

In contrast to renal (urea, creatinine), hepatic (AST, ALT and PAL) and certain lipid markers (total cholesterol, HDL and LDL), no significant changes were observed. Urea and creatinine are excellent markers of renal function, and changes in these reflect renal dysfunction. Transaminases and alkaline phosphatases are markers of liver function; an increase or decrease reflects liver dysfunction [35,36]. The lack of change in renal and hepatic parameters in treated rats suggests that the extract did not cause any renal or hepatic damage as supported by biochemical results.

5. CONCLUSION

This safety study of the polyherbal product "Plaie de ventre" showed the presence of trace metals and pesticide residues in accordance with the standards for use. In addition, repeated oral administration of this product for 28 days at doses of 21.06, 42.12 and 84.24 mg/kg bw did not affect body weight or the relative weights of the organs examined. On the other hand, the extract caused an increase in white blood cells and platelets. The alcoholic extract of this mixture had no adverse effect on biochemical

parameters of liver and kidney function. However, a significant increase in triglycerides was observed on day 28 in rats of the groups treated at the dose of 84.24 mg/kg bw.

Prolonged consumption of this mixture could lead to a risk of toxicity on lipid parameters, consumers would be exposed to a risk of hyperlipidemia.

In view of the above, it is imperative to carry out more in-depth pharmacological studies to find the origin of the increase in leukocytes and platelets and to verify the ethnomedicinal use of the mixture.

CONSENT

It is not applicable.

ETHICAL APPROVAL

Ethical approval was gotten from the ethics committee from Jean Lorougnon guéde de daloa (Côte d'Ivoire) for animal experimentation.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Kroa E, Koulai DJJ, Doh KS, Gbogbo M, Morokant MI, Coulibaly GS, Anderson CFM, et al. Census of traditional medicines dispensed in traditional medicine centers in the city of Abidjan, Côte d'Ivoire. *Ethnopharmacologica*, 2016;55.
2. Aminata O. Ethnobotanical, chemical and pharmacological study of plants and antimalarial recipes from Côte d'Ivoire. Thesis, University of Paris-Saclay, 2021.
3. Ivorian Press Agency (IPA). Ivory Coast One dead and 12 poisoned after consumption of Koutoukou (falsified drink). 2015 Accessed ; 12.July 2022. Available:www.aip.ci visited on 12/07/2022.
4. David Y. Intoxication in Abatta: here is what killed the 08 drinkers of "Koutoukou". 2019 Accessed ; 12 April 2021. Available: <https://www.afrique-sur-7.fr>. News from Africa and the world.
5. Aralomon S. Abobo Belleville: Nine people died after consuming Koutoukou. 2020 Accessed; 12 July 2021. Available: <https://www.pressecoatedivoire.ci>

6. Die-Kacou H, Kamagate M, Yavo JCL, Daubret TH., Diafouka F. Poisoning by plants in Abidjan: Difficulties of etiological diagnosis and ethnobotanical aspects. *Bio-Africa magazine*. 2009 ;7:34-43.
7. Aboli TBF, Kporou KE, Gbogbo M, N'Guessan JD, Kouakou G-S, Djaman AJ. Evaluation of the acute oral toxicity of the dry extract of a traditional herbal drink "Plaie de ventre" sold in the municipality of Yopougon (Côte d'ivoire). *International Journal of Innovation and Applied Studies*. 2023;40:233-246.
8. Merline ND, Siméon PCF, Guy SSN, Charles F, Donald ST, Fabrice K, Donatien G. Antibacterial activities and toxicological study of the aqueous extract from leaves of *Alchornea cordifolia* (Euphorbiaceae). *BMC Complement Alternative Medicine*. 2017;17:349-359.
9. Nebojsa I, SCHMIDT, Barbara M, POULEV, Alexander; RASKIN, Ilya, Toxicological evaluation of Grains of Paradise (*Aframomum melegueta*) [Roscoe] K. Schum. *Journal of ethnopharmacology*. 2010;127(2):352-356.
10. Huzaifa U, Olatunde A, Dikwa MA, Obidola SM. Toxicological Evaluation of Aqueous Extract of *Khaya senegalensis* Stem Bark on Liver function Indices in Albino Rats. *International Journal of Pure & Applied Bioscience*. 2014 ;2(4):203-209.
11. Effe KE. Hepatoprotective activity of *Alchornea cordifolia* (Euphorbiaceae) in an animal model of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Thesis, University of Félix Houphouët Boigny (côte d'ivoire); 2018.
12. Dalila S, Victoria, Mohamed A, Barkahoum A. Heavy metal test in *Zygophyllum* reputed to be antidiabetic. *Annalytical Toxicology Annals*. 2011;23:125-132.
13. AOAC. Association of Official Analytical Chemists (AOAC). *Méthodes officielles d'analyse de l'Association of Official's Analytical Chemists*. 17 th ed. Arlington : Virginie; 2003.
14. ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Humaun Use). ICH Harmonised guideline. Guideline for Elemental Impurities Q3D. Accessed 25 March 2023; 2014. Available:http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3 D/Q3D_Step_4.pdf
15. Hachoumi I. HPLC analysis of carbamate residues in apple. Final year dissertation, University of Hassan II Mohammedia-Casablanca; 2013.
16. Anastassiades M, Lehotay SJ, Stajnbaher, Schenck FJ. « Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and « dispersive solid-phase extraction » for the determination of pesticide residues in produce ». *Journal of AOAC International*. 2003;86(2):412-431.
17. OECD. OECD Guideline for the Testing of Chemicals 407; 2008.
18. OCDE. Series on the principles of good laboratory practice and verification of compliance with these principles. *ENV/MC/CHEM*. 1998;17:22-23.
19. Pierre M, Oya M, Madeleine O, Vangah-M, Ehoulé, K Sébastien D. Study of the acute and subacute toxicities of the natural remedy used in the treatment of malaria. Toxicology Laboratory, Pharmaceutical and Biological Sciences Department, Félix Houphouët Boigny University. *Ivory Review. Science and technology*. 2017;29: 145-158.
20. Yeo D, Bouagnon R, Djyh NB, Tuo C, N'guessan DJ. Study of the acute and subacute toxicity of an aqueous extract of leaves of *Combretum molle*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2012;11(2):217-223.
21. Etame L.G, Yinyang J, Okalla EC, Makondo BV, Ngaba GP, Mpondo ME, et al. Study of the acute and subacute toxicity of the wine extract of the seeds of *Carica papaya* Linn. *Journal of Applied Biosciences*. 2017;120:12077-12085.
22. Adjoua LK, Gaoueh G, Mireille KTK, Georges A, Serge DK, Mathieu KAK. Effect of *Ficus sycomorus* leaf extracts on hematological and biochemical parameters of Wistar rats. *International Biological and Chemical Sciences*. 2022;16(2):680-694.
23. Koffi FCR, Adou M, ASSEMAND E. Evaluation of the quality of Koutoukou linked to the various traditional manufacturing processes in the major production areas in Côte d'Ivoire. *Journal of Applied Biosciences*. 2019;143:14635-14648.
24. Walid Z. Research and characterization of determinants controlling cadmium accumulation in lettuce "*Lactuca sativa*". Thesis, University of Tunis El Manar; 2011.

25. Denia A, Kraimia C, Guesmia M. Literature review Contributes to knowledge of the toxicity of some heavy metal derivatives on rats and rabbits. Thesis of the University of Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi (Algérie); 2021.
26. Loudjani F. The protective role of vitamin C and virgin olive oil in Wistar rats fed a Pb contaminated diet. Thesis, université of 'Annaba; 2011.
27. Jeroen B, Irene K, Joep VLJ, Jan O. Pesticides: composition, use and risks. 1st ed. Agromisa Foundation: Wageningen; 2004.
28. Ndao T. Study of the main parameters allowing an evaluation and a reduction of the risks of exposure of operators during the application of phytosanitary treatments in market gardening and cotton growing in Senegal. Thesis, Wallonia-Europe University ; 2008.
29. JORADP: Official Journal of the Democratic and Popular Algerian Republic n°13 of 09/03/2014. Executive decree n°14-96 of jomada El Oula 1435 corresponding to March 4, 2014 amending and supplementing executive decree n°11-125 of 17 Rabie Ethani 1432 corresponding to March 22, 2011 relating to the quality of water for human consumption. Accessed; 24 March 2022. Available: <https://www.joradp.dz>.
30. Essoham A, Gnatoulma K, Gerard A, Toudji MR, Adjoa HA, Pélagie ET et al. Toxicity, chemical composition, anti-inflammatory and antioxidant activities of plants used for the treatment of helminth infections in the Kara and Central region of Togo. Journal of Applied Biosciences. 2020;156:16114-16131.
31. Kplé T, Kangah M, Akakpo-Akue J, Dhjy BN, Kouassi KAM, Ouattara S, et al. Effects of a herbal remedy of *Zanthoxylum leprieurii*, *Xylopiya aethiopicum* and *Harungara madagascariensis* on biochemical and hematological parameters Wistar rats. RAMReS Journal - Pharmacopoeia and Traditional Medicine Series. African. 2022;21:54-66.
32. Toudji G, Thiombiano E, Karou S, Anani K, Adjrah Y, Holaly EG, et al. Antibacterial and AntiInflammatory Activities of Crude Extracts of three Togolese Medicinal Plants Against Esbl Klebsiella Pneumoniae Strains. African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines. 2018;15:42-58.
33. Gbenou JD, Ahounou J, Ladouni P, Agbodjogbe WKDD, Tossou R, Tossou R, et al. Anti-Inflammatory Properties of Aqueous Extracts of *Sterculia Setigera* Delile and of the *Aframomum Melegueta* K. Schum – *Citrus Aurantifolia* Christm and Panzer mixture. International Journal of Biological Chemical Sciences. 2011;5:634-641.
34. Bouasla Ihcene. Impact of aluminum-induced oxidative stress in rats: Exploration of the protective effects of *Nigella sativa* oil and/or lipoic acid. Thesis, University of Annaba. 2015.
35. Ejeh SA, Abu HA, Onyeyili PA, Abenga JN, Ogbe RJ, Abalaka SE. Acute and sub-acute toxicological evaluation of ethanol extract of *Alchornea cordifolia* leaves in wistar rats. Scientific African. 2023;19: 2468-2276.
36. Alqasoumi S.I. Evaluation of the hepatoprotective activities and nephroprotective activities of *Scrophularia hypericifolia* growing in Saudi Arabia. Saudi. Pharmaceutical Journal. 2014;22:258-263.
37. Anonyme. Anomalies du cholestérol et des triglycérides : Causes et conséquences. Accessed 16 August 2023; 2021. Available:<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trop-cholesterol-triglycerides-dans-sang-dyslipidemie/definition-causes-consequences>
38. NACHI.M. Métabolisme des Triglycérides 2020. Accessed; 16 August 2023. Available:https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2123.pdf

© 2023 Félicité et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:
The peer review history for this paper can be accessed here:
<https://www.sdiarticle5.com/review-history/105015>

Résumé :

Les breuvages alcoolisés réalisés à partir du « Koutoukou » et d'organes de plantes médicinales sont largement répandus et commercialisés dans de nombreux bistros en Côte d'Ivoire. Elles sont prisées par les populations pour leurs allégations de santé et leur coût abordable. Cette étude a pour objectif général de collecter des données de sécurité sur la consommation des mixtures alcoolisées vendues dans des bistros. Pour ce faire, une enquête de consommation a été réalisée à l'aide de fiches de questionnaires dans les communes de Abobo et de Yopougon. La recherche d'éléments traces métalliques et de résidus de pesticides a été menée par les méthodes de spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA) et de chromatographie en phase liquide à haute performance (HLPC) respectivement. En outre, les métabolites secondaires ont été recherchés par les tests de coloration/précipitation et la chromatographie sur couche mince (CCM). L'innocuité des extractibles issus des breuvages alcoolisés a été effectuée à travers les tests de toxicité aiguë et subaiguë sur des rats. Ces tests ont été conduits selon les lignes directrices de l'OCDE 423 et 407. Au cours de cette étude de toxicité, les paramètres hématologiques, biochimiques ont été évalués et des coupes histologiques ont été effectuées sur les organes tels que les reins et le foie. Les résultats de l'enquête révèlent que les mixtures dénommées « PLV » et « 4h » étaient les plus appréciées (35% et 24%) par les riverains des deux communes étudiées. L'évaluation de la toxicité a révélé que les extractibles issus des boissons alcoolisées ont des DL50 supérieur à 5000 mg/kg pc. Par ailleurs, plusieurs perturbations ont été observées au niveau hématologique en administration répétée au niveau des leucocytes, des plaquettes sanguines et de la concentration en hémoglobine. Il en est de même pour les paramètres hépatiques, lipidiques et la glycémie. Enfin, l'analyse histologique chez les animaux traités aux différents extraits a révélé des hyperchromatoses à des doses élevées au niveau du foie des rats traités aux extractibles issus de « PLV Yop », « 4h Yop » et « 4h Abobo ». Ainsi, les extractibles issus des breuvages alcoolisés « 4 h » et « PLV » exposeront les consommateurs à des risques potentiels d'hépatotoxicité, d'hyperglycémie, d'accidents cardiovasculaire et d'hématotoxicité.

Mots clés : hématotoxicité, hépatotoxicité, hyperglycémie, toxicité aiguë, breuvages alcoolisés, toxicité subaiguë.

ABSTRACT :

Alcoholic beverages made from "Koutoukou" and medicinal plant organs are widely available and sold in many bistros in Côte d'Ivoire. They are appreciated by the population for their health claims and affordability. The overall objective of this study is to collect safety data on the consumption of alcoholic mixtures sold in bistros. To this end, a consumption survey was carried out using questionnaire forms in the communes of Abobo and Yopougon. Trace metal elements and pesticide residues were analyzed by atomic absorption spectrophotometry (AAS) and high-performance liquid chromatography (HPLC) respectively. In addition, secondary metabolites were investigated by staining/precipitation and thin-layer chromatography (TLC). The safety of extracts from alcoholic beverages was evaluated by acute and subacute toxicity tests in rats. These tests were performed according to OECD 423 and 407 guidelines. During this toxicity study, hematological and biochemical parameters were evaluated, and histological sections of organs such as kidneys and liver were taken. The results of the survey showed that the blends "PLV" and "4h" were the most popular (35% and 24%) among the inhabitants of the two cities studied. Toxicity assessment revealed that alcoholic beverage extracts have LD50 values greater than 5,000 mg/kg bw. In addition, a number of hematological disturbances in leukocytes and platelets were observed after repeated administration. The same was true for liver, lipid and blood glucose parameters. Finally, histological analysis of animals treated with the different extracts revealed hyperchromatosis at high doses in the livers of rats treated with "PLV Yop", "4h Yop" and "4h Abobo" extracts. Thus, extracts from "4h" and "PLV" alcoholic beverages expose consumers to potential risks of hepatotoxicity, hyperglycemia, cardiovascular and coronary risks, and hematotoxicity.

Key words: haematotoxicity, hepatotoxicity, hyperglycaemia, acute toxicity, alcoholic beverages, subacute toxicity.