



Étude de la toxicité aiguë et subchronique de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* Linn. (Passifloraceae) chez les rats et les souris

Michel Bleu GOME^{1*}, Koffi KOUAKOU², Alassane TOURE³ et Flavien TRAORE¹

¹Laboratoire de Physiologie Animale, Université de Cocody-Abidjan, 22 BP 582 Abidjan 22 (Côte d'Ivoire).

²Laboratoire d'Endocrinologie et de Biologie de la Reproduction, Université de Cocody-Abidjan, 22 BP 582 Abidjan 22 (Côte d'Ivoire).

³Laboratoire Central Vétérinaire de Bingerville, BP 206 Bingerville (Côte d'Ivoire).

*Auteur correspondant, E-mail : bleugomez@yahoo.fr

RESUME

Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer la toxicité aiguë et subchronique de *Passiflora foetida* chez les rats et les souris. Pour l'étude de la toxicité aiguë, les animaux de chaque espèce répartis en 8 lots de 10 chacun (5 mâles et 5 femelles) ont reçu des doses uniques allant de 60 à 180 mg/kg (souris) ou de 40 à 160 mg/kg (rats) de poids corporel (P.C) de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* (EAPF) et du NaCl 9‰ (témoins) par voie intraperitonéale (i.p.). Ensuite, 6 autres lots de 10 souris (5 mâles et 5 femelles) ont été traités oralement avec des doses de 2000 à 13000 mg/kg et du NaCl 9‰ (témoins). Les comportements des animaux ont été observés après chaque traitement. Dans l'étude de la toxicité subchronique, 4 lots de 6 rats (3 mâles et 3 femelles) ont été gavés quotidiennement pendant 28 jours avec des doses de 600, 800, 1200 mg/kg et du NaCl 9‰. Les résultats ont montré que les doses létales 50% (DL₅₀) par voie i.p. étaient de 121,62 et 89,74 mg/kg de P.C respectivement chez les souris et les rats. En outre, la DL₅₀ par voie orale chez les souris était supérieure à 13000 mg/kg de P.C. Les poids relatifs des organes (reins, foie, poumons, et cœur) prélevés chez les rats à la fin du traitement subchronique n'ont pas significativement varié. Les analyses hématologiques et biochimiques ont montré des réductions significatives du nombre d'hématies et de l'hématocrite à la dose de 1200 mg/kg d'une part et de l'ALT, de l'AST, du cholestérol à 800 et 1200 mg/kg d'autre part. L'étude histopathologique a révélé des cas d'apoptose cellulaire hépatique et de nécrose tubulaire des reins uniquement chez quelques animaux traités avec la plus forte dose. En conclusion, EAPF est toxique par voie i.p. et exerce une action hémolytique à forte dose. Cependant, il pourrait avoir des effets protecteurs sur le foie et le système cardiovasculaire.

© 2011 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés: Apoptose, nécrose tubulaire, action hémolytique, système cardiovasculaire.

INTRODUCTION

Passiflora foetida fait partie des 304 espèces végétales hautement pharmaceutiques sur les 5000 espèces que compte la Côte d'Ivoire (Adjanohoun et Aké-Assi, 1970). Ses fruits mûrs sont consommés par les Krobous au Sud (N'Guessan, 1995) et les malinkés au

Nord (Ambé, 2001). Les fruits non mûrs et les feuilles sont utilisés pour soigner les morsures de serpent, l'infertilité, les épilepsies au Sud (N'Guessan, 2008; N'Guessan, 1995) et les abcès à l'Ouest (Adjanohoun et Aké-Assi, 1970) de la Côte d'Ivoire. Au Nigeria, les feuilles sont utilisées pour le traitement de

© 2011 International Formulae Group. All rights reserved.

DOI : <http://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v5i5.1>

l'hystérie et de l'insomnie (Dhawan et al., 2004) tandis qu'au Bénin, les parties aériennes servent à soigner l'ictère, l'hépatite, et les douleurs (ACCT, 1989). Sur d'autres continents, cette plante est utilisée pour soigner l'asthme, le vertige, les maux de tête et l'hystérie en Inde alors qu'au Brésil et sur l'île de la Réunion, elle est utilisée comme emménagogue et permet de traiter les maladies de la peau, les inflammations et l'hystérie (Dhawan et al., 2004).

Passiflora foetida possède plusieurs propriétés pharmacologiques. Elle joue un rôle antiparasitaire, antibactérien, antifongique et antioxydant (Baby et al., 2010; Mohanasundari et al., 2007; Bendini et al., 2006; Cardona et al., 2004). Cette plante possède également des propriétés antiulcéreuses, antinociceptives, anti diarrhéiques, cytotoxiques et analgésiques (Sathish et al., 2011; Rahman et al., 2011; Chan et al., 2008). Les analyses phytochimiques ont révélé la présence de flavonoïdes, de glucosides, de composés phénoliques, de lipides, de stéroïdes et d'alcaloïdes (Patel et al., 2011; Ingale et Hivrale, 2010; Dhawan et al., 2004; Cambie et Ash, 1994). Elle contient également trois polyketides alpha-pyrones appelées passifloricines, absentes chez les autres espèces de passiflore (Cardona et al., 2004; Echeverri et al., 2001).

Le but de ce travail a été d'étudier la toxicité aiguë et subchronique d'un extrait aqueux de *Passiflora foetida* chez les souris et les rats.

MATERIEL ET METHODES

Matériel végétal

Les feuilles de *Passiflora foetida* ont été récoltées au sud et au nord d'Abidjan, capitale économique de la Côte d'Ivoire, précisément dans les communes de Port-Bouet et de Yopougon. Un échantillon de cette plante a été authentifié par le Docteur N'guessan Koffi, du Laboratoire de Botanique et Biologie Végétale de l'UFR (Unité de Formation et de Recherche) Biosciences de

l'Université de Cocody-Abidjan. Un spécimen de cette plante est conservé dans l'herbier du Centre National de Floristique, sous le numéro 746B.

Préparation de l'extrait aqueux

Les feuilles de cette plante ont été séchées à l'air libre, à l'ombre, à la température de 30 ± 2 °C, puis broyées à l'aide d'un broyeur électrique (Retsch SM 100, Germany) de manière à obtenir une poudre. A l'aide d'un agitateur magnétique (Janke & Kunkel, Germany), 50 g de cette poudre ont été macérés dans 1,5 litre d'eau distillée pendant 24 heures. Le macéré a été ensuite filtré à l'aide d'un papier filtre (papier Whatman n°1). Le filtrat obtenu a été enfin séché à l'étuve à 50 °C pendant une semaine. Cela a permis d'obtenir 10,11 g d'extrait sec, ce qui correspond à un rendement de 20,23%.

Matériel animal

Des souris albinos de souche Swiss âgées de 2 mois, de poids variant entre 20 et 30 g ont été utilisées pour les expériences sur la toxicité aiguë. Des rats albinos âgés de 2 mois, de poids compris entre 120 et 140 g, de souche Wistar ont servi à étudier la toxicité aiguë et subchronique. Ces animaux (mâles et femelles) provenaient de l'animalerie de l'UFR Biosciences de l'Université de Cocody. Ils ont été élevés dans des pièces à température stable (24 ± 2 °C). Dans ces locaux, la photopériode était de 12 heures et l'hygrométrie de 50%. Les animaux avaient accès *ad libitum* à l'eau et la nourriture (granulés, 15% de protéine, 5,3% de matière grasse) fournie par Ivograin-Abidjan (Côte d'Ivoire).

Etude de la toxicité aiguë

Toxicité aiguë par injection intraperitonéale

La toxicité aiguë par injection intraperitonéale a été réalisée sur les souris et les rats des deux sexes. Pendant les études, les souris et les rats ont été répartis en 8 lots de 10 animaux chacun (5 mâles et 5 femelles). Sept (7) lots ont été traités par injection

intraperitonéale avec des doses croissantes de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* variant de 60 à 180 mg/Kg de P.C (souris) et de 40 à 160 mg/Kg de P.C (rats). Le lot témoin dans chaque cas a été traité avec une solution saline (NaCl 9‰). Cette solution a été utilisée pour préparer les différentes concentrations de l'extrait aqueux. Les animaux ont été observés régulièrement pendant 3 heures et chaque heure pendant 24 heures puis, toute les 6 heures jusqu'à 48 heures après administration des doses afin de noter les éventuelles modifications de leurs comportements (Ogbonia et al., 2008; Burger et al., 2005). Les observations ont porté sur la mobilité, la sensibilité au bruit et au pincement, l'alimentation, la respiration, l'aspect des fèces (Lienou et al., 2007).

Le nombre de morts a été comptabilisé dans chaque lot 48 heures après injection afin de déterminer la DL₅₀ dans chaque cas par la méthode graphique de Miller et Tainter (1944).

Toxicité aiguë par gavage

La toxicité aiguë par gavage a été étudiée à l'aide d'une sonde intragastrique sur les souris des deux sexes. Les souris ont été réparties en 6 lots de 10 animaux chacun (5 mâles et 5 femelles). Cinq (5) lots ont reçu par voie orales des doses croissantes comprises entre 2 et 13.10³ mg/Kg de P.C d'extrait aqueux de *Passiflora foetida*. Le lot témoin a été traité avec une solution saline (NaCl 9‰). Le comportement des animaux a été observé régulièrement pendant 48 heures après le traitement.

Etude de la toxicité subchronique

Cette étude a été réalisée par gavage sur des rats. Les rats ont été répartis en 4 lots de 6 animaux chacun (3 mâles et 3 femelles). Trois (3) lots ont reçu quotidiennement pendant 28 jours des doses croissantes d'extrait aqueux de *Passiflora foetida* (600, 800, 1200 mg/Kg de P.C). Le lot témoin (4^{ème} lot) a été traité avec du NaCl 9‰ sur cette

même période. Le comportement des rats a été observé chaque jour et leur poids mesuré chaque semaine. A la fin du traitement, les animaux ont été sacrifiés par décapitation. Le sang de chaque animal a été prélevé à la fois dans un tube contenant un anticoagulant (EDTA) et dans un tube sans anticoagulant, afin de doser respectivement les paramètres hématologiques et biochimiques. Ensuite des organes (reins, foie, cœur, poumons) ont été prélevés et pesés, puis conservés dans du formol 10% pour des études histopathologiques (Rhiouani et al., 2008; Lienou et al., 2007; Bello et al., 2005).

Analyse hématologique

Les échantillons de sang prélevés dans les tubes contenant un anticoagulant (EDTA) ont été immédiatement utilisés pour déterminer les taux de globules blancs, de globules rouges, de plaquettes et l'hématocrite selon des méthodes standards (Baker et al., 1985; Jain, 1986).

Paramètres biochimiques

Les échantillons de sang dans les tubes sans anticoagulant ont été centrifugés à 2580 tours/mn pendant 10 mn. Les sérums recueillis, conservés à -20 °C, ont servi à doser l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST) par la méthode colorimétrique de Reitman et Frankel (1957). La bilirubine totale et conjuguée a été déterminée par la méthode colorimétrique de Tietz (1976), le cholestérol total par le test enzymatique d'Allain et al. (1974), les triglycérides par la méthode enzymatique de Buccolo et David (1973) et la créatinine a été mesurée grâce à la méthode de la réaction au picrate en milieu alcalin (Cheesbrough, 1991).

Etude histopathologique

L'étude histopathologique a été effectuée selon la méthode décrite par Lamb (1981). Les organes préalablement conservés dans du formol 10% pendant 48 heures ont

subi des coupes d'une épaisseur de 4 μm à l'aide d'un microtome après leur inclusion à la paraffine. Les organes ont été ensuite colorés à l'hématoxyline-éosine, fixés entre lame et lamelle avant d'être observés à l'aide d'un microscope muni d'appareil photo (OLYMPUS Bx51).

Analyse statistique

Les analyses statistiques des résultats ont été réalisées en utilisant le logiciel *STATISTICA* version 7.1. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm erreur standard. Les degrés de signification entre lots traités et témoin ont été mesurés par le test (t) de Student. Si $p < 0,05$, la différence entre les valeurs est considérée comme significative, et si $p < 0,01$, cette différence est considérée comme hautement significative.

RESULTATS

Toxicité aiguë

Toxicité aiguë par voie intraperitonéale

L'administration intraperitonéale de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* (EAPF) a provoqué chez les souris une diminution de leur mobilité, une grande augmentation de leur temps de somnolence, des difficultés respiratoires, l'anorexie, une réduction de la sensibilité à la douleur et au bruit, des diarrhées. Tous ces changements de comportement augmentaient avec la dose. Les premiers décès sont survenus 5 heures après le traitement et les derniers décès 20 heures après.

Les rats ayant reçu EAPF par injection intraperitonéale ont présenté les mêmes signes avec en plus des contorsions de la musculature dorsoventrale et des pattes postérieures.

Les valeurs de DL_{50} chez les souris et les rats étaient respectivement de 121,62 mg/Kg (Figure 1) et 89,74 mg/Kg de P.C (Figure 2).

Toxicité aiguë par voie orale

Aucun comportement anormal ni décès n'a été constaté chez les animaux traités par

voie orale quelque soit la dose administrée, ce qui n'a pas permis la détermination de la DL_{50} . La DL_{50} par voie orale de *Passiflora foetida* est donc supérieure à 13000 mg/Kg de P.C.

Toxicité subchronique

Pendant toute la durée du traitement, les rats n'ont présenté aucun comportement anormal. Leur poids augmentait progressivement en fonction du temps. Cependant, les gains de poids corporel chez les animaux traités avec les trois doses étaient sensiblement les mêmes et étaient significativement plus élevés que ceux des témoins pendant les deux premières semaines de traitement (Figure 3).

Les poids relatifs des organes prélevés à la fin du traitement n'ont pas varié par rapport à ceux des témoins (Tableau 1).

L'analyse hématologique n'a montré aucune modification significative du nombre de globules blancs et de plaquettes sanguines, mais le nombre de globules rouges et l'hématocrite ont significativement ($p < 0,05$) baissé à la dose de 1200 mg/Kg de P.C (Tableau 2). L'extrait aqueux de *Passiflora foetida* n'a induit aucun changement significatif de la concentration de bilirubine totale et conjuguée, de créatinine, et de triglycéride dans le sang. Cependant, à la dose de 800 mg/Kg de P.C, il a provoqué une diminution significative des taux d'AST, d'ALT, et de cholestérol dans le sang. De même, l'ALT a baissé significativement à la dose de 1200 mg/Kg (Tableau 3).

L'étude histopathologique du foie n'a révélé aucun cas d'inflammation ni de nécrose cellulaire hépatique; hors mis quelques cas d'apoptose modérée constatée chez 50% des rats traités avec la plus forte dose (Figure 4). L'analyse du rein a permis au contraire d'observer des figures de nécrose tubulaire chez 16,66% des animaux traités avec la même dose (Figure 5). Ceux traités avec les doses de 600 et 800 mg/Kg n'ont présenté aucune anomalie au niveau de ces deux organes.

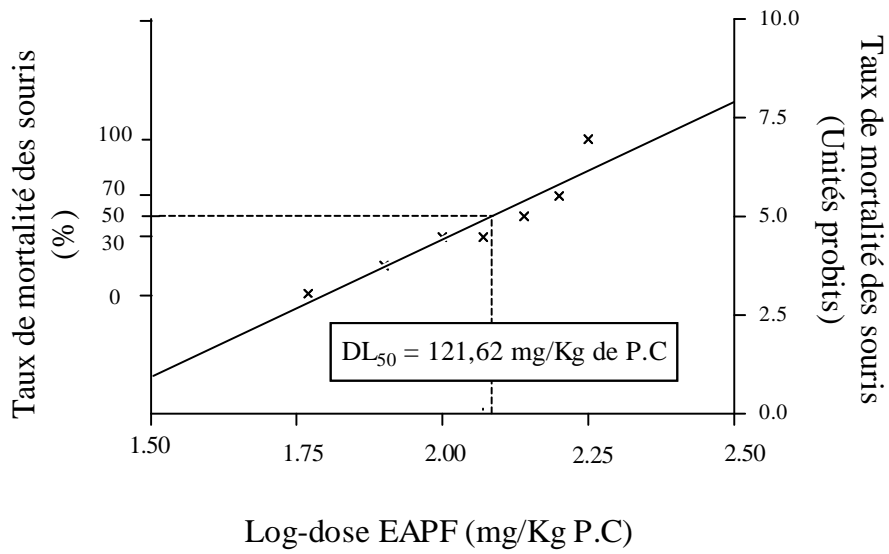


Figure 1: Courbe de toxicité aiguë de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* chez la souris. Injecté par voie intrapéritonéale, EAPF était toxique chez la souris avec une $DL_{50}=121,62$ mg/Kg de P.C.

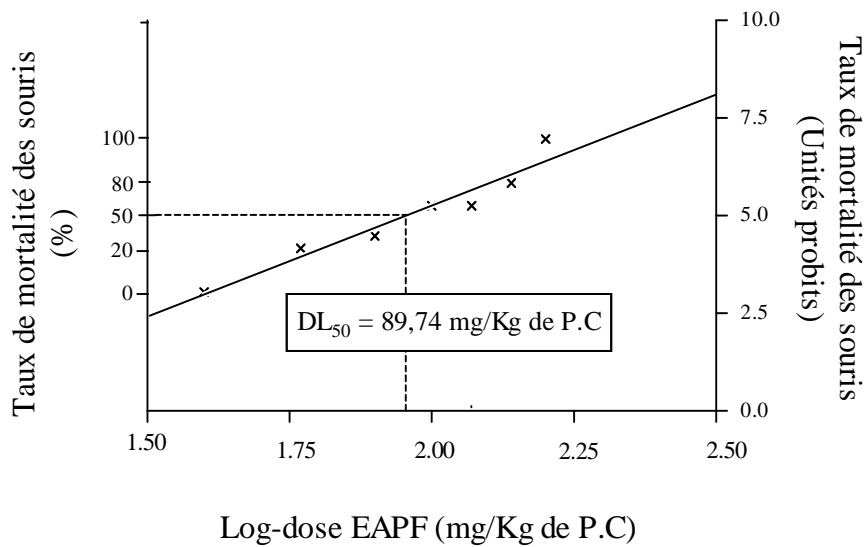


Figure 2: Courbe de toxicité aiguë de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* chez le rat. Injecté par voie intrapéritonéale, EAPF était toxique chez le rat avec une $DL_{50}=89,74$ mg/Kg de P.C.

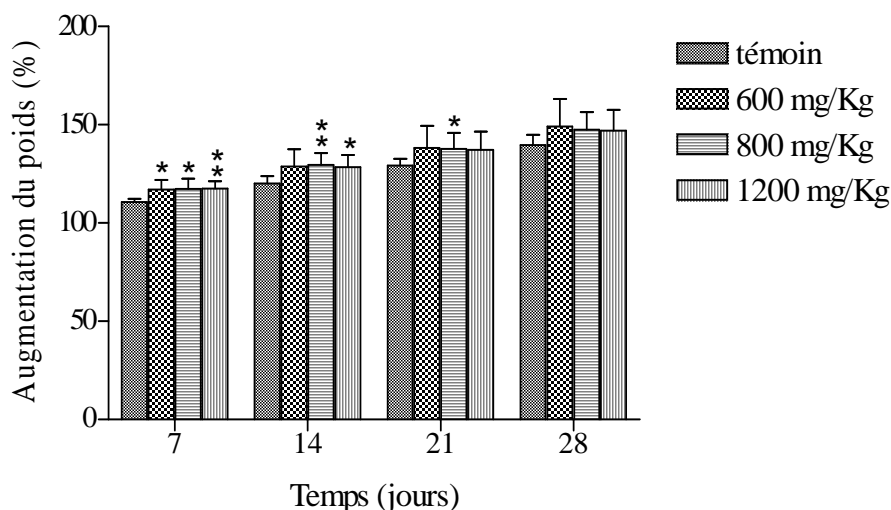


Figure 3: Histogramme des augmentations de poids des rats en fonction du temps et de la dose de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* administré par voie orale.

Les valeurs sont des moyennes \pm erreurs standards. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Les rats traités avec l'EAPF ont augmenté significativement de poids pendant les deux premières semaines de traitement.

Tableau 1: Effet de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* sur le poids des organes prélevés chez les rats après 28 jours de traitement par voie orale.

Organes (g/Kg de P.C)	Doses (mg/Kg de P.C)			
	Témoin	600	800	1200
Reins	0,30 \pm 0,01	0,30 \pm 0,03	0,29 \pm 0,03	0,31 \pm 0,02
Foie	4,02 \pm 0,11	4,0 \pm 0,22	4,22 \pm 0,37	4,22 \pm 0,24
Cœur	0,40 \pm 0,40	0,39 \pm 0,02	0,38 \pm 0,03	0,39 \pm 0,03
Poumons	0,76 \pm 0,76	0,76 \pm 0,04	0,68 \pm 0,08	0,66 \pm 0,17

Les valeurs sont des moyennes \pm erreurs standards, chaque lot comprenant 6 animaux (n=6/lot).

L'EAPF administré aux animaux n'a eu aucun effet sur le poids des organes prélevés.

Tableau 2: Effet de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* sur les paramètres hématologiques des rats après 28 jours de traitement par voie orale.

Paramètres		Doses (mg/kg de P.C)			
		Témoin	600	800	1200
Globules rouges	($\times 10^6 \mu\text{l}^{-1}$)	8,46 \pm 0,17	8,04 \pm 0,49	8,40 \pm 0,55	7,83 \pm 0,44*
Globules blancs	($\times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$)	12,06 \pm 3,25	11,51 \pm 4,11	15,84 \pm 5,31	10,57 \pm 2,10
Hématocrite (%)	($\times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$)	45,75 \pm 2,30	43,46 \pm 2,89	45,18 \pm 2,77	42,05 \pm 2,61*
Plaquettes		874 \pm 128,81	826 \pm 111,66	787 \pm 65,17	830 \pm 163,18

Les valeurs sont des moyennes \pm erreurs standards, chaque lot comprenant 6 animaux (n=6/lot). * $p < 0,05$.

L'EAPF n'a induit aucune variation significative des paramètres hématologiques aux doses de 600 et 800 mg/kg de P.C. Par contre, ingéré à la dose de 1200 mg/kg de P.C, il a provoqué une diminution significative du taux de globules rouges et de l'hématocrite.

Tableau 3: Effet de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* sur les paramètres biochimiques des rats après 28 jours de traitement par voie orale.

Paramètres	Doses (mg/kg de P.C)			
	Témoin	600	800	1200
AST (UI/l)	30,16±5,23	32,00±1,58	23,16±3,76*	25,75±3,86
ALT (UI/l)	22,00±6,57	22,20±2,80	9,33±1,63**	11,00±1,82*
Bilirubine totale (mg/l)	3,66±1,63	4,20±0,83	5,16±1,16	4,25±1,25
Bilirubine conjuguée (mg/l)	1,66±0,81	1,60±0,54	1,66±0,81	1,27±0,92
Créatinine (mg/l)	4,16±1,32	4,00±1,00	4,66±1,20	5,25±0,95
Cholestérol total (g/l)	0,57±0,08	0,59±0,02	0,48±0,03*	0,58±0,09
Triglycérides (g/l)	0,97±0,17	1,00±0,03	0,98±0,18	1,00±0,03

Les valeurs sont des moyennes ± erreurs standards, chaque lot comprenant 6 animaux (n=6/lot). *p<0,05; **p<0,01.

L'EAPF n'a entraîné aucune modification significative de bilirubine totale et conjuguée, de créatinine et de triglycéride quelque soit la dose. Cependant, il a induit une diminution significative de l'AST, l'ALT, et du cholestérol à la dose de 800 mg/kg de P.C. En outre, il a réduit significativement l'ALT à la dose de 1200 mg/kg de P.C.

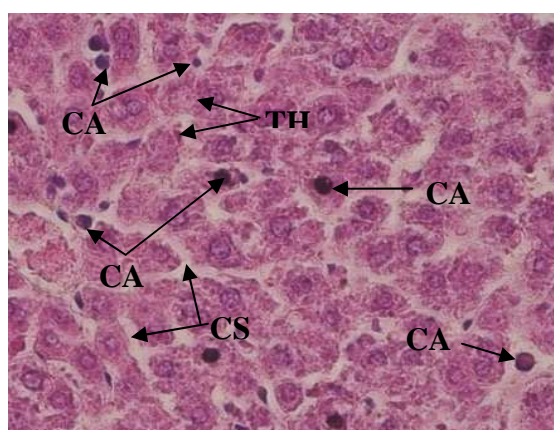


Figure 4: Microphotographie du foie de rat traité avec 1200 mg/kg de P.C de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* pendant 28 jours.

TH: Travées hépatocytaires, CA: Cellule en apoptose, CS: Capillaires sinusoides. Grossissement: x 400; Coloration: Hématoxyline-éosine. Le foie de rat traité a présenté des cellules en apoptose dans 50% des cas.

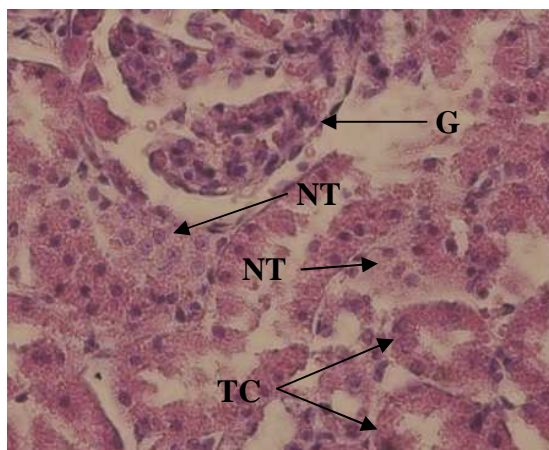


Figure 5: Microphotographie du rein de rat traité avec 1200 mg/kg de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* pendant 28 jours.

G: Glomérule, NT: Nécrose tubulaire, TC: Tubes contournés. Grossissement: x 400; Coloration: Hématoxyline-éosine. Le rein de rat traité a présenté des nécroses tubulaires dans 16,66% des cas.

DISCUSSION

L'étude de la toxicité aiguë de *Passiflora foetida* a montré que la DL_{50} de cette plante après injection intraperitonéale est de 121,62 et 89,74 mg/kg de P.C respectivement chez les souris et les rats. Par contre, l'extrait de cette plante administré per os jusqu'à la dose de 13000 mg/kg de P.C n'entraîne aucune létalité, ce qui signifie que la DL_{50} par cette voie est supérieure à cette dose.

Selon Diezi (1989), les substances ayant une DL_{50} comprise entre 50 et 500 mg/kg de P.C sont toxiques et celles avec une DL_{50} supérieure à 5000 mg/kg sont pratiquement non toxiques. En nous rapportant à cette classification, EAPF est toxique par voie intraperitonéale et non toxique par voie orale. Il est connu de la littérature que la toxicité d'une substance varie suivant l'espèce (Morrisson et al., 1968) ainsi que la voie d'administration. Les valeurs de DL_{50} de *Passiflora foetida* trouvées chez les deux espèces de rongeurs montrent que la DL_{50} de cette plante varie en fonction de ces paramètres. En effet, cette plante semble plus

toxique chez les rats que chez les souris. De même, elle n'est pas toxique par voie orale. Des variations de DL_{50} en fonction de la voie d'administration et de l'espèce ont déjà été rapportées par Lahlou et al. (2008) avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Tanacetum vulgare* et par Amein et al. (2008) avec la thymoquinone, principe actif issu de *Nigella sativa*.

Les résultats de l'étude de la toxicité subchronique ont montré une augmentation significative du poids des animaux traités par rapport aux témoins quelque soit la dose. Cette hausse du poids pourrait être liée à une stimulation de l'appétit des animaux par l'extrait, et qui aurait pour conséquence une augmentation de leur consommation de nourriture. Ce même résultat a en effet été obtenu par Pieme et al. (2006) sur des rats traités pendant 26 jours avec l'extrait aqueux de *Senna alata*.

Les organes prélevés à la fin du traitement (reins, foie, cœur; poumons) n'ont connu aucune variation significative de leur poids. L'analyse hématologique n'a révélé aucune modification significative des

paramètres dosés chez les rats traités avec les doses de 600 et 800 mg/kg. Par contre, à la dose de 1200 mg/kg, EAPF a induit une diminution significative des taux de globules rouges et de l'hématocrite. Cette baisse pourrait être liée à une possible présence dans cet extrait de l'hémolysine, substance saponoside à effet hémolytique déjà isolée de *Passiflora quadrangularis* (Yuldasheva et al., 2005), espèce du même genre que *Passiflora foetida*, ce qui pourrait induire l'anémie chez ces animaux.

La toxicité hépatorénale a été étudiée par le dosage de quelques paramètres biochimiques et par l'analyse histopathologique du rein et du foie. L'ALT est une enzyme cytosolique sécrétée dans les cellules hépatiques d'où elle est libérée dans le sang en cas de nécrose cellulaire hépatique (Kaneko et al., 1997; Dufour et al., 2000). C'est une enzyme spécifique au foie, ce qui en fait un important indicateur très sensible de l'hépatotoxicité (Pratt et Kaplan, 2000; Al-Habori et al., 2002). L'AST est également un indicateur de la destruction des hépatocytes même si en plus du foie on la retrouve dans le cœur, les muscles squelettiques, les poumons et les reins (Dufour et al., 2000). Les taux d'ALT et d'AST s'élèvent rapidement lorsque le foie est endommagé pour diverses raisons incluant les nécroses cellulaires hépatiques, l'hépatite, les cirrhoses ainsi que l'hépatotoxicité de certaines drogues (Pratt et Kaplan, 2000; Dufour et al., 2000).

Dans notre étude, la concentration de ces deux enzymes (ALT et AST) a significativement baissé chez les animaux traités avec les doses de 800 et 1200 mg/Kg. Des réductions significatives des taux d'AST ont déjà été obtenues par Akpanabiato et al. (2003) et Mukinda et Syce (2007) respectivement avec les extraits aqueux des feuilles de *Eleophorbia drupifera* et de *Artemisia afra* chez les rats. Nos résultats montrent que l'EAPF pourrait avoir un effet

hépatoprotecteur chez ces animaux. Par ailleurs, cette hypothèse semble confirmée par les travaux de Ramasami et al. (2009). Ces auteurs ont en effet démontré que l'extrait éthanolique des fruits de *Passiflora foetida* exerce un effet hépatoprotecteur dans le cas d'une hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄). Cependant, des études plus approfondies avec les feuilles sont nécessaires. La composition chimique de *Passiflora foetida* pourrait fournir des indices sérieux pouvant permettre l'identification des composés chimiques à l'origine de son effet sur les enzymes hépatiques. En effet, cette plante est riche en flavonoïdes tels que l'apigénine et le naringénine (Patel et al., 2011), molécules connues comme étant hépatoprotectrices (Narayana et al., 2001). L'effet de cette plante sur le foie serait donc dû à la présence de flavonoïdes.

Les dosages de bilirubine totale, de bilirubine conjuguée et de créatinine sérique n'ont montré aucune variation significative de ces paramètres par rapport aux témoins. En revanche, EAPF a réduit significativement le taux de cholestérol total sanguin à la dose de 800 mg/Kg de P.C. Des résultats identiques sur la cholestérolémie ont déjà été obtenus par Mosaddegh et al. (2004) et par Sharmila et al. (2007) respectivement avec les extraits aqueux de *Papiliurus spina-christin* et de *Trichosanthes dioica* Roxb chez les rats. La diminution du cholestérol est amplement prouvée être une action efficace dans la réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires (Law et al., 2003). Ainsi *Passiflora foetida* exerce un effet hypocholestérolémique, et pourrait avoir une action protectrice sur le système cardiovasculaire.

L'étude histopathologique du rein et du foie a révélé des cas d'apoptose cellulaire hépatique modéré chez 50% des animaux traités avec la plus forte dose contrairement à ceux traités avec les doses de 600 et 800

mg/Kg de P.C dont le foie n'a présenté aucune anomalie. La mort cellulaire programmée ou apoptose est un processus important dans la régulation de l'homéostasie cellulaire. Elle peut limiter la croissance tumorale (Payne et al., 1995). L'apoptose constatée à forte dose (1200 mg/kg) dans le foie des animaux peut être la conséquence de renouvellement cellulaire induit par l'extrait et pourrait être aussi due à un possible effet antitumoral de cette plante comme c'est le cas avec *Canabis sativa*. En effet, Ligresti et al. (2006) ont montré que le cannabidiol, principe actif extrait de cette plante exerce un effet antitumoral en induisant l'apoptose chez les cellules cancéreuses du sein chez l'Homme ou chez des cellules thyroïdiennes de rats. Ce résultat semble confirmer les données issues de l'analyse biochimique concernant une possible action hépatoprotectrice de l'extrait. Les nécroses tubulaires constatées dans les reins de certains animaux montrent que l'EAPF à la dose de 1200 mg/kg serait toxique sur cet organe même si la créatininémie n'augmente pas significativement.

Conclusion

Passiflora foetida est toxique par administration intraperitonéale et non toxique per os en dose unique. Cependant, administrée oralement pendant plusieurs semaines à forte dose, cette plante induit l'anémie et est toxique pour les reins. Des études plus poussées doivent être menées dans le but d'établir les éventuelles actions antitumorales et protectrices sur le foie et le système cardiovasculaire de cette plante, d'identifier et d'élucider les mécanismes d'action des différents constituants chimiques responsables des ses effets.

REFERENCES

ACCT. 1989. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en

République populaire du Benin. Ed. Agence de Coopération Culturelle et Technique (ACCT): Paris.

Adjanooun E, Aké-Assi L. 1970. Plantes pharmaceutiques de Côte d'Ivoire. Convention n°701437, approuvé par le Ministère du Plan, Université de Poitiers-France.

Akpanabiatu MI, Igiri AO, Eyong EU, Eteng MU. 2003. Biochemical and histological effects of *Eleophorbia drupifera* leaf extract in Wistar albino rats. *Pharmaceut. Biol.*, **41**(2): 96-99.

Al-Habori M, Al-Aghbari A, Al-Mamary M, Baker M. 2002. Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals. *J. Ethnopharmacol.*, **83**: 209-217.

Allain CC, Poom LS, Chan CS, Richmonal WS, Fu PC. 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.*, **20**: 470-475.

Ambé GA. 2001. Les fruits sauvages comestibles des savanes guinéennes de Côte d'Ivoire: état de la connaissance par une population locale, les Malinkés. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, **5**(1): 43-58.

Amein A, Alkhawajah AA, Randhawa MA, Sheikh NA. 2008. Oral and intraperitonéale LD₅₀ of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* in mice and rats. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.*, **20**(2): 25-27.

Baby E, Balasubramaniam A, Manivannan R, Joce J, Senthilkumar N. 2010. Antibacterial activity of methanolic root extract of *P. foetida*. *Linn. J. Pharmaceut. Sci. Res.*, **2**(1): 38-40.

Baker FJ, Silverton RE, Kilshaw D, Shannon R, Guthrie DL, Egglestone S, Mackenzia JC. 1985. Introduction to haematology. In *Introduction to Medical Laboratory Technology* (6th edn). Butterworths: London and Boston; 147-334.

- Bello SO, Muhammad BY, Gammaniel KS, Abdu-Aguye I, Ahmed H, Njoku CH, Pindiga UH, Salka AM. 2005. Preliminary evaluation of the toxicity and some pharmacological properties of the aqueous crude extract of *Solanum melogena*. *Res. J. Agr. Biol. Sci.*, **1**(1): 1-9.
- Bendini L, Cerretani L, Pizzolante L, Toschi TG, Guzzo F, Ceoldo S, Marconi AM, Andreetta F, Levi M. 2006. Phenol content related to antioxidant and antimicrobial activities of *Passiflora foetida* spp. extracts. *Eur. Food. Res. Technol.*, **223**(1): 102-109.
- Buccolo G, David H. 1973. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin. Chem.*, **19**: 476-482.
- Bürger C, Fisher DR, Cordenunzi DA, Batschauer APB, Filho VC, Soares ARS. 2005. Acute and subacute toxicity of hydroalcoholic extract from *Wedelia paludosa* (*Acmelia brasiliensis*) (Asteraceae) in mice. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **8**(2): 370-373.
- Cambie R, Ash J. 1994. *Fijian Medicinal Plants*. Hardcover, CSIRO Publishing: Australia.
- Cardona WC, Quiñones FW, Echeverri LF. 2004. Leishmanicidal activity of passifloricin A and derivatives. *Molecules*, **9**: 666-672.
- Chan BSK, Bajrang RD, Shasshidhar SB. 2008. Evaluation of the analgesic activity of hydroalcoholic leaf extract of *Passiflora foetida*. *Indian J. Pharmacol.*, **40**(2): S75.
- Cheesbrough M. 1991. Detection of bence jones protein in urine. In *Medical Laboratory Manual for Tropical Countries*, (2nd edn). ELBS with tropical health technology / Butterworth-Heinemann Ltd: Oxford; 473-474.
- Diezi J. 1989. Toxicology: Basic principles and chemical impact. In *Pharmacology: Fundamental Principles and Practice*, Slatkine M. (ed). Academic Press: Genève; 33-44.
- Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. 2004. Passiflora: a review update. *J. Ethnopharmacol.*, **94**: 1-23.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. 2000. Diagnosis and monitoring of hepatic injury II. Recommendation for use of laboratory tests in screening, diagnosis and monitoring. *Clin. Chem.*, **46**: 2050-2068.
- Echeverri F, Arango V, Quinines W, Torres F, Escobar G, Rosero V, Arshbold R. 2001. Passifloricins, polyketides alpha-pyrone from *Passiflora foetida* resin. *Phytochemistry*, **56**(8): 881-885.
- Ingale AG, Hivrale AU. 2010. Pharmacological studies of Passiflora sp. and their bioactive compounds. *Afr. J. Plant Sci.*, **4**(10): 417-426.
- Jain NC. 1986. *Schalm's Veterinary Haematology*. Lea and Febiger: Philadelphia.
- Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. 1997. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (5th edn). Academic Press: San Diego.
- Lahlou S, Israili Z, Lyoussi B. 2008. Acute and chronic toxicity of a lyophilised aqueous extract of *Tanacetum vulgare* leaves in rodents. *J. Ethnopharmacol.* **117**: 221-227.
- Lamb GM. 1981. *Manual of Veterinary Laboratory Techniques in Kenya*. Ministry of livestock development/CIBA-GEIGY, Basale: Switzerland.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. 2003. Quantifying effect of statin on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systemic review and meta-analysis. *Brit. Med. J.*, **326**: 1419-1423.

- Lienou TC, Etoa F-X., Nkegoum B, Pieme CA, Dzeuffiet DPD. 2007. Acute and subacute toxicity of *Aspilia africana* leaves. *Afr. J. Trad. Cam.*, **4**(2): 127-134.
- Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, Laezza C, Portella G, Bifulco M, Di Marzo. 2006. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.*, **318**: 1375-1387.
- Miller LC, Tainter MC. 1944. Estimation of LD₅₀ and its error by means of logarithmic-probit graph paper. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **57**: 261-264.
- Mohanasundari C, Natarajan D, Srinivasan K, Umamaheswari S, Ramachandran A. 2007. Antibacterial properties of *Passiflora foetida* L., a common exotic medicinal plant. *Afr. J. Biotechnol.*, **6**(23): 2650-2653.
- Mosaddegh M, Khoshnood MJ, Kamalinejad M, Alizadeh E. 2004. Study on the effect of *Paliurus spina-christi* on cholesterol, triglyceride and HDL level in diabetic male rats fed a high cholesterol diet. *Iranian J. Pharmaceut. Res.*, **3**: 51-54.
- Morrisson JK, Quinton RM, Reinert. 1968. *The Purpose and Value of LD₅₀ Determination. Modern Trends in Toxicology*. Butterworths: London.
- Mukinda JT, Syce JA. 2007. Acute and chronic toxicity of the aqueous extract of *Artemisia afra* in rodents. *J. Ehtnopharmacol.*, **112**(1): 138-144.
- Narayana RK, Reddy SM, Chaluvadi MR, Krishna DR. 2001. Bioflavonoids classification, Pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian J. Pharmacol.*, **33**: 2-16.
- N'Guessan K. 1995. Contribution à l'étude ethnobotanique en pays Krobou (république de Côte d'Ivoire). Thèse de doctorat 3^{ème} cycle; faculté des sciences et techniques de l'Université nationale de Côte d'Ivoire, p. 367.
- N'Guessan K. 2008. Plantes médicinales et pratiques médicales traditionnelles chez les peuples Abbey et Krobou du département d'Agboville (Côte d'Ivoire): études botaniques, tri phytochimique et pharmacologique. Thèse de doctorat d'Etat, UFR Biosciences, Université de Cocody-Abidjan, p. 107.
- Ogbonnia S, Adekunle AA, Bosa MK, Enwuru VN. 2008. Evaluation of acute and subacute toxicity of *Alstonia congensis* Engler (Apocynaceae) bark and *Xylopiya aethiopica* (Dunal) A. Rich (Annonaceae) fruits mixtures used in the treatment of diabetes. *Afr. J. Biotechnol.*, **7**(6): 701-705.
- Patel SS, Soni H, Mishra K, Singhai AK. 2011. Recent updates on the genus *Passiflora*: A review. *Int. J. Res. Phytochem. Pharmacol.*, **1**(1): 1-16.
- Payne CM, Bernstein H, Bernstein C, Grewal H. 1995. Role of apoptosis in biology and pathology: resistance to apoptosis in colon carcinogenesis. *Ultrastruct. Pathol.*, **19**: 221-248.
- Pieme CA, Penlap VN, Nkegoum B, Taziebou CL, Tekwu EM, Etoa FX, Ngongang J. 2006. Evaluation of acute and subacute toxicities of aqueous ethanolic extract of leaves of *Senna alata* (L.) Roxb (Cesalpiniaceae). *Afr. J. Biotechnol.*, **5**(3): 283-289.
- Pratt DS, Kaplan MM. 2000. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.*, **342**: 1266-1271.
- Rahman A, Hossain A, Hasan S, Hossain MG. 2011. Antinociceptive, antidiarrhoeal and cytotoxic activities of *Passiflora foetida*. *Pharmacologyonline*, **1**: 228-236.
- Ramasamy A, Balasundaram J, Sundararaman J, Rajappan M, Raju SK. 2009. Effect of fruits of *Passiflora foetida* Linn. on CCl₄

- induced hepatic injury in rats. *J. Pharm. Res.*, **2**(3): 413-415.
- Reitman SN, Frankel S. 1957. A colorimetric method for the determination of SGPT and SGPT. *Am. J. Clin. Pathol.*, **25**: 56-62.
- Rhiouani H, El-hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B. 2008. Acute and subchronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniaria glabra* in rodents. *J. Ethnopharmacol.*, **118**: 378-386.
- Sathish R, Sahu A, Natarajan K. 2011. Antiulcer and antioxidant activity of ethanolic extract of *Passiflora foetida*. *Indian J. Pharmacol.*, **43**(3): 336-339.
- Sharmila BG, Kumar G, Rajasekara PM. 2007. Cholesterol-lowering activity of the aqueous fruit extract of *Trichosanthes dioica* Roxb (L.) in normal and streptozotocin diabetic rats. *J. Clin. Diagnost. Res.*, **1**(6): 561-569.
- Tietz NW. 1976. *Clinical Guide for Laboratory Tests*. W. B. Saunders Company: Philadelphia.
- Yuldasheva LN, Carvalho EB, Catanhoand MTJA, Krasilnikov OV. 2005. Cholesterol dependent hemolytic activity of *Passiflora quadrangularis* leaves. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **38**: 1061-1070.