

Effet curatif de l'extrait aqueux des feuilles de *Uncaria africana* G. Don (Rubiaceae) dans un modèle expérimental d'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez le rat

AKPO Siallou Amino Prisca^{1*}, N'GUESSAN Alain Hugues Olivier², KOUAMÉ Djè Kouamé Wenceslas³, MOYABI Any Georges Armel⁴, KANDE Brahim¹, N'DIA Frédéric Kouadio⁵, KONE Mamidou Witabouna¹, TRA Bi Fézan Honora¹.

¹ Université Nangui ABROGOUA, UFR Sciences de la Nature, Laboratoire de Botanique et Valorisation de la Diversité Végétale, Abidjan, Côte d'Ivoire.

² Université Nangui ABROGOUA, UFR Sciences Fondamentales Appliquées Laboratoire de Chimie Bioorganique et des Substances Naturelles, Abidjan, Côte d'Ivoire.

³ Université Polytechnique de Man, UFR Ingénierie Agronomique Forestière et Environnementale, Man, Côte d'Ivoire.

⁴ Université de Bondoukou, UFR Gouvernance et Développement Durable, Bondoukou, Côte d'Ivoire.

⁵ Université Nangui ABROGOUA, UFR Sciences de la Nature, Laboratoire de physiologie, de pharmacologie et de pharmacopée, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Date de réception : 21 Janvier 2026 ; Date de révision : 22 Mai 2026 ; Date d'acceptation : 10 Juin 2026.

Résumé :

Les recettes thérapeutiques à base de plantes sont utilisées, depuis des siècles dans le traitement de diverses pathologies dont celles du foie et ce malgré, l'absence de preuves scientifiques de leur usage en toute sécurité pour la majorité d'entre-elles. Cette étude vise à évaluer, chez le rat, l'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux des feuilles de *Uncaria africana* et identifier les phytoconstitués responsables de son activité. Le paracétamol a été utilisé pour induire l'hépatotoxicité. La toxicité aiguë a été déterminée selon le protocole 425 de l'OCDE. Les taux des paramètres hématologiques et biochimiques du foie ont été déterminés à partir de sérum d'échantillons sanguins. La technique de l'inclusion à la paraffine a été utilisée pour l'étude des coupes histologiques. La spectrométrie de masse en tandem a été utilisée pour l'identification des phytoconstitués. Les résultats indiquent que cet extrait n'a provoqué aucune mortalité et entraîne une baisse significative ($p < 0,001$) des taux d'AST (43,46 %) et d'ALT (59,71 %) par rapport aux rats témoins paracétamol. Aussi, cet extrait a amélioré la structure des cellules hépatiques dégradées par le paracétamol. Cette étude a permis de mettre en évidence la présence d'alkaloïdes (Corynantheidine, Mitraphylline, Pteropodine, Isorhynchophylline), de stéroïde (Sarmentoside B) et d'acide-phénol (Acide 5-Caffeoylquinique) dans l'extrait aqueux des feuilles de cette plante prouvant ainsi son efficacité. Ces résultats montrent que *U. africana* possède un effet hépatoprotecteur et serait de ce fait, un candidat idéal dans la formulation de médicament traditionnel amélioré contre les maladies du foie.

Mots-clés : Plantes médicinales, paracétamol, foie, phytoconstitués, *Uncaria africana*.

Therapeutic effect of the aqueous extract of *Uncaria africana* G. Don (Rubiaceae) leaves in an experimental model of acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats

Abstract:

Herbal remedies have been used for centuries to treat various conditions, including liver diseases, despite the lack of scientific evidence regarding their safety for the majority of these remedies. This study aims to evaluate, in rats, the hepatoprotective effect of the aqueous extract of *Uncaria africana* leaves and to identify the phytochemicals responsible for its activity. Paracetamol was used to induce hepatotoxicity. Acute toxicity was determined according to OECD Protocol 425. Hematological and liver biochemical parameters were measured using serum from blood samples. Paraffin embedding was used for histological section analysis. Tandem mass spectrometry was used to identify the phytochemicals. The results indicate that this extract caused no mortality and led to a significant decrease ($p < 0.001$) in AST (43.46%) and ALT (59.71%) levels compared to paracetamol-treated control rats. Additionally, this extract improved the structure of liver cells damaged by paracetamol. This study identified the presence of alkaloids (Corynantheidine, Mitraphylline, Pteropodine, Isorhynchophylline), a steroid (Sarmentoside B), and a phenolic acid (5-Caffeoylquinic acid) in the aqueous extract of this plant's leaves, thereby demonstrating its efficacy. These results indicate that *U. africana* possesses a hepatoprotective effect and would therefore be an ideal candidate for the formulation of an improved traditional medicine against liver diseases.

Keywords: Medicinal plants, acetaminophen, liver, phytochemicals, *Uncaria africana*.

Introduction

Le foie est l'un des organes les plus importants de l'organisme où il y joue un rôle fondamental. Son dysfonctionnement peut constituer une source de menaces pour la santé et ses maladies se manifestent sous forme d'inflammation (hépatite) ou de nécrose. Les maladies du foie sont occasionnées soit par des virus, la toxicomanie, l'alcoolisme, soit par certains médicaments tels que le paracétamol.

Les maladies du foie représentent la septième cause de mortalité dans le monde et sont responsables de 1,4 million de décès par an (OMS, 2016). En Afrique, la situation est plus complexe à cause, principalement des contaminations par les virus des hépatites B et C (Couzigou, 2007). En Côte d'Ivoire, la prévalence de ces affections est de 12 % pour l'hépatite B et 5 % pour l'hépatite C (Enel et al., 2015).

(*) Correspondance : AKPO S.A.P. ; e-mail : pris_siallou@yahoo.fr ; tél. : (+225) 0708856438

Ces statistiques alarmantes s'expliquent par un diagnostic tardif, avec pour corollaire un traitement médical dispendieux, obligeant la plupart des patients à se tourner vers les plantes médicinales, plus accessibles (Anzouan *et al.*, 2022). Cependant, la thérapie par les plantes n'offre aucune garantie sur la sécurité et l'innocuité des produits finis issus de la médecine traditionnelle faute d'une réglementation rigoureuse dans les pays en développement et, particulièrement, en Côte d'Ivoire (MSLS, 2014). Dans ces conditions, des initiatives visant à améliorer la qualité des médicaments traditionnels sont nécessaires. Elles sont prises en compte dans la politique de développement de la médecine traditionnelle proposée par l'OMS pour la médecine traditionnelle (OMS, 2016). Ainsi, pour la présente étude, l'intérêt est porté sur *Uncaria africana*, une plante médicinale dont le décocté des feuilles est utilisé contre les affections du foie à Bengassou dans le centre-est de la Côte d'Ivoire (Siallou *et al.*, 2024). Sur cette plante, Zhang *et al.*

(2015) ont déjà rapporté que l'écorce de tige est utilisée contre les douleurs, les feuilles contre la diarrhée et la dysenterie, tandis que les racines sont employées contre la dépression. C'est une espèce largement utilisée dans le traitement des affections nasopharyngées, les vomissements, la sédation et les maladies vénériennes (Bridson & Verdcourt, 1988).

Cependant, aucune étude sur les propriétés biologiques des feuilles n'a été signalée dans la littérature à notre connaissance. En revanche, les travaux de Liang *et al.* (2019) ont indiqué que les extraits issus d'autres espèces du genre *Uncaria* possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antiprolifératives et antihypertensives, ainsi qu'une activité neuroprotectrice.

Le but de cette étude est de valoriser les propriétés thérapeutiques des plantes issues de la médecine traditionnelle. Pour y parvenir, l'effet hépatocuratif de l'extrait aqueux des feuilles de *Uncaria africana* a été évalué et les phytocomposés responsables de cette activité ont été déterminés.

1. Matériel et méthodes

1.1. Matériel

1.1.1. Matériel végétal

Les feuilles de *Uncaria africana* ont été collectées en août 2018 à Bengassou dans le Département

de Bocanda, Région du N'Zi (Centre-Est, Côte d'Ivoire), située entre les longitudes 4°40' et 4°59' Ouest et les latitudes 6°33' et 7°27' (Figure 1).

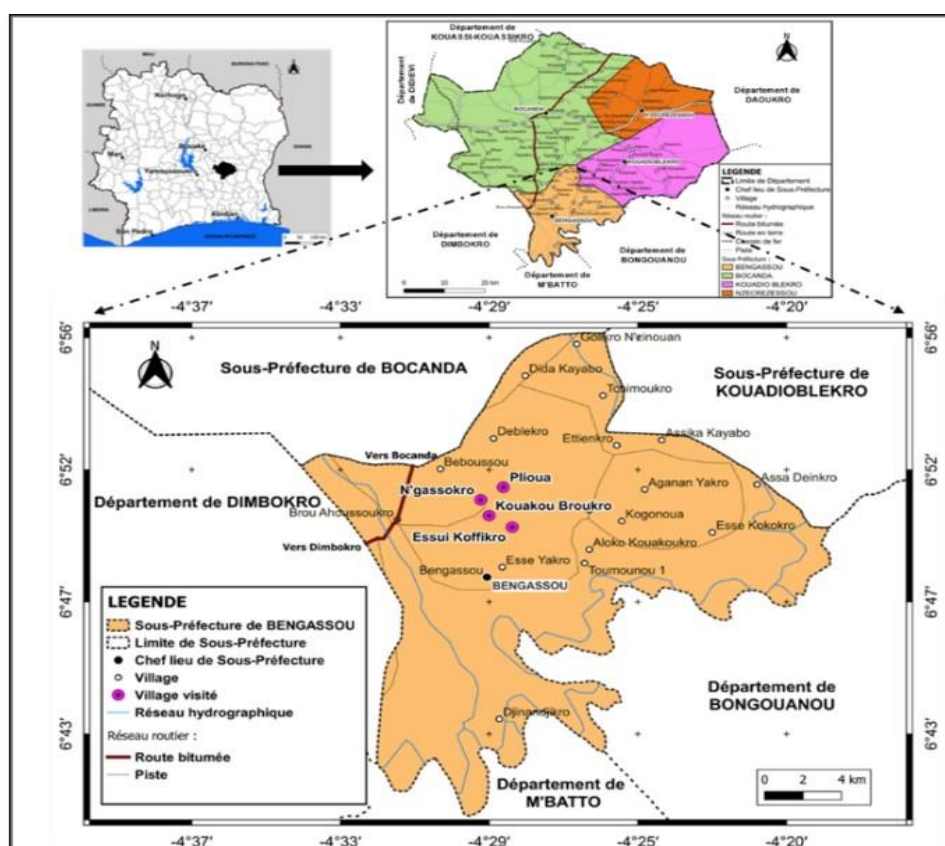


Figure 1. Localisation de la Sous-préfecture de Bengassou, Côte d'Ivoire (Source : BNETD/CIGN, 2014)

Un échantillon de tige feuillée de la plante (Figure 2) a été identifié au Centre National de Floristique (CNF) de l'Université Felix Houphouët Boigny par docteur YAO Konan sous le numéro N°UCJ016024.

Les feuilles ont été lavées et séchées (Figure 3) dans une salle aérée sous climatisation (18 °C),

pendant deux semaines. Elles ont été, par la suite, finement pulvérisées et la poudre obtenue a servi aux différents tests. Les feuilles ont été lavées et séchées (Figure 3) dans une salle aérée sous climatisation (18 °C), pendant deux semaines. Elles ont été, par la suite, finement pulvérisées et la poudre obtenue a servi aux différents tests.



Figure 2. Tige feuillée de *U. africana*



Figure 3. Feuilles séchées de *U. africana*

1.1.2. Matériel animal

Des rats Wistar nullipares et non gravides, âgés de 8 à 12 semaines avec un poids compris entre 80 et 120 g, provenant de l'animalerie de l'École Normale Supérieure (ENS) d'Abidjan ont été

utilisés pour le test de toxicité aiguë par voie orale. En ce qui concerne le test hépatocuratif, des rats de la même espèce, mâles et femelles, âgés d'au moins 6 mois, pesant entre 140 et 210 g ont été retenus. Ces animaux avaient accès libre à

l'eau et à la nourriture constituée de granulés IVOGRAIN®. La photopériode de 12 h de lumière et 12 h d'obscurité a été régulièrement

1.2. Méthodes

africana

1.2.1.1. Préparation de l'extrait aqueux

Cent grammes (100 g) de poudre de feuilles de *U. africana* ont été ajoutés dans 1000 mL d'eau distillée, le tout porté à ébullition pendant 10 min. Après refroidissement, le mélange a été filtré sur du coton hydrophile. Le filtrat recueilli constituant l'extrait aqueux des feuilles de *U. africana* (EAFUa) a été lyophilisé et conservé au réfrigérateur jusqu'à utilisation.

1.2.1.2. Toxicité aiguë de EAFUa

L'évaluation de la toxicité aiguë des feuilles de *U. africana* a été conduite conformément à la méthode de « l'ajustement des doses » du protocole 425 de l'OCDE (OCDE, 2022). Deux lots de 6 rats femelles dont l'un reçoit l'essai limite de EAFUa et l'autre, de l'eau distillée pour le contrôle sont constitués. Vingt-quatre heures (24 h) avant, les rats ont été privés de nourriture, mais, alimentés en eau. Ils ont été pesés, puis, à l'aide d'une canule ont reçu, par voie orale en une seule dose, 5000 mg/kg pc de l'extrait. Après administration, les animaux ont toujours été privés de nourriture pendant une heure, puis, les observations sont faites pendant 3 heures de temps et ensuite durant 14 jours à l'issue desquels les animaux ont été pesés à nouveau.

1.2.1.3. Test hépatocuratif de EAFUa

La méthodologie utilisée est le test hépatocuratif décrit par Forouzandeh *et al.* (2013). Tous les animaux, à l'exception des rats du lot 1, ont reçu du paracétamol® (Sanofi, France) à 1g/kg pc quotidiennement pendant 5 jours. Cinq (5) lots de six rats ont été constitués. Les animaux ont été traités, oralement, 24 heures après le 5ème jour, pendant 14 jours, comme suit :

- les lots 1 (témoin sain) et 2 (témoin paracétamol) ont reçu de l'eau distillée à 10 mL/kg pc ;
- le lot 3 (témoin négatif) a été traité à la silymarine® (Copharm, France), produit de référence, à 100 mg/kg pc ;
- les lots 4 et 5 ont reçu EAFUa à 250 et 500 mg/kg pc.

Deux prélèvements sanguins ont été effectués aux jours J6 et J15 chez des rats préalablement anesthésiés avec de l'éther di-éthylique par ponction au niveau du sinus retro orbital de l'œil. Après le dernier prélèvement, les rats ont été euthanasiés, puis, le foie a été prélevé pour les coupes histologiques. Le sang recueilli dans les tubes EDTA a permis de déterminer les

observée. Tous ces animaux ont été traités selon les bonnes pratiques de laboratoire (OCDE, 1998).

1.2.1. Évaluation de l'effet hépatocuratif de l'extrait aqueux des feuilles de *Uncaria*

paramètres hématologiques (globules blancs, hémoglobines et plaquettes sanguines) grâce à l'analyseur hématologique automatique, Culter (RAYTO-RT 7600S, Chine).

L'analyse des paramètres biochimiques a été réalisée sur des échantillons de sang dans des tubes secs, centrifugés à 3000 tours/min pendant 10 min. Le sérum a été utilisé pour les dosages biochimiques tels que l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), la phosphatase alcaline (PAL), les bilirubines (totale et conjuguée) grâce à un automate Prietest Touch Robonik (Mumbai, Inde) par la méthode cinétique (Tietz, 1995 ; Gameda *et al.*, 2025). La méthode utilisée pour l'étude des coupes histologiques est la technique de l'inclusion à la paraffine combinant une double coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (Hould, 1984 ; Gameda *et al.*, 2025) réalisée au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Treichville.

1.2.2. Caractérisation phytochimique de l'EAFUa

1.2.2.1. Préparation de l'échantillon

L'extrait lyophilisé de *U. africana* a été dissout dans du méthanol de qualité HPLC-MS à 0,5 mg/mL. La solution obtenue a été filtrée à 0,22 µm, conservée dans des flacons de 1500 µL, puis, analysée par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC - MS/MS).

1.2.2.2. Analyse LC - MS/MS

Les analyses de chromatographie liquide à haute performance (CLHP) couplées à la spectrométrie de masse en tandem à haute résolution (HR-MS/MS) ont été réalisées sur une chaîne Agilent série 1260 (pompe quaternaire, échantillonneur automatique et four à colonne). Ce système était couplé en série à un détecteur à barrette de diodes (DAD) et à un spectromètre de masse Q-TOF 6530 Accurate Mass (Agilent Technologies) doté d'une interface Dual-ESI.

La séparation a été effectuée sur une colonne Sunfire® C18 (150 × 2,1 mm, 5 µm) équipée d'une précolonne, maintenue à 35 °C. La phase mobile était constituée d'un mélange d'eau ultrapure (Milli-Q) additionnée de 0,1 % d'acide formique (A) et de méthanol (B). L'élution a été conduite selon un gradient linéaire de 5 à 100 % de B en 20 minutes. Les échantillons, préparés à 10 mg/mL, ont été injectés à un volume de 10 µL. Les paramètres de la source ESI, optimisés en mode

positif, étaient les suivants : tension de capillaire 3,5 kV, skimmer 300 V, tension du fragmentateur 200 V, température du gaz de séchage 320 °C (débit 10 L/min) et pression du nébuliseur 40 psi. L'azote (pureté 99,5 %) a servi de gaz de séchage et de nébulisation. Les données ont été acquises en mode Auto MS/MS (Top 1) avec une énergie de collision de 30 eV et un temps d'exclusion de 50 ms.

1.2.2.3. Déréplication de l'EAFUa par réseau moléculaire

La déréplication est la technique qui a été utilisée pour identifier les composés naturels connus dans EAFUa. Pour ce faire, un réseau moléculaire a été construit à partir des spectres de masse en tandem (MS/MS) de EAFUa, selon les paramètres décrits par Wang *et al.* (2016).

Les données brutes ont d'abord été converties au format mgf via le logiciel MassHunter (Agilent Technologies), puis, transférées sur la plateforme GNPS (Global Natural Products Social Molecular Networking) pour le traitement. Les réseaux générés ont ensuite été exportés et visualisés sous Cytoscape (version 3.10.4).

Dans cette représentation graphique, chaque spectre MS/MS est représenté par un nœud (node). Les liens (arêtes) reliant deux nœuds indiquent une similitude spectrale, définie par un score de cosinus. Les molécules présentant des fragments communs s'organisent ainsi en groupes (clusters) ou familles moléculaires,

tandis que les spectres uniques apparaissent sous forme d'ions isolés (selfloops).

L'annotation des constituants sur la plateforme GNPS a été effectuée selon le niveau 2 de confiance d'identification défini par Schymanski *et al.* (2014). Elle a été réalisée par comparaison automatique avec les bibliothèques spectrales de la plateforme GNPS. Une similarité spectrale (score de cosinus) supérieure à 0,7 (CS > 0,7) a été retenue comme seuil pour considérer que deux nœuds correspondent à des composés chimiquement apparentés (Nothias-Scaglia *et al.*, 2015).

1.2.3. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne suivie de l'erreur standard sur la moyenne ($M \pm \text{ESM}$). L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Graph Pad Prism 5.01 (San Diego, Californie, USA). Le test t de Student (comparaison de 2 moyennes) ou celui d'ANOVA 1 suivi par le test de comparaison de Dunett (comparaison de plus de 2 moyennes), ont été utilisés pour identifier les différences au seuil de significativité de 5 %. Le test de t Student a été utilisé pour la comparaison entre la moyenne des témoins sains et celle des témoins paracétamol. Le test de Dunett a permis de comparer les moyennes des rats traités par la silymarine et EAFUa par rapport à celles des rats témoins paracétamol.

2. Résultats

2.1. Toxicité aiguë EAFUa

L'administration orale de EAFUa à 5000 mg/kg pc n'a entraîné ni mortalité, ni signe clinique de toxicité chez les rats, après 24 heures et pendant les 14 jours de l'essai. Durant cette période, les poids corporels des rats n'ont pas varié significativement par rapport à ceux des témoins.

2.2. Test hépatocuratif de EAFUa

2.2.1. Effet de EAFUa sur les paramètres hématologiques

Après 5 jours après d'expérimentation, les nombres moyens de globules blancs, d'hémoglobines et de plaquettes chez les rats témoins sains sont, respectivement, de $8,98 \pm 2,47.103 \mu\text{L}$, $9,39 \pm 2,29 \text{ g/dL}$ et $1170 \pm 128.103 \mu\text{L}$. Après 14 jours d'expérimentation, ces nombres moyens n'ont pas variés significativement.

Chez les rats intoxiqués par le paracétamol, on observe une variation non significative ($p > 0,05$) du nombre moyen de ces différents paramètres qui atteint $9,35 \pm 2,76.103 \mu\text{L}$ (globules blancs), $6,72 \pm 1,26 \text{ g/dL}$ (hémoglobines) et de $1039 \pm 75,7.103 \mu\text{L}$ (plaquettes) chez les rats témoins

paracétamol par rapport au rats témoin sain. Quatorze jours après administration orale et quotidienne du paracétamol (1 g/kg pc), le nombre de globules blancs des rats intoxiqués a augmenté non significativement ($p > 0,05$) $9,73 \pm 2,62.103 \mu\text{L}$ par rapport aux rats témoin sain $9,03 \pm 1,39.103 \mu\text{L}$.

Le taux d'hémoglobines des rats intoxiqués a diminué significativement ($p < 0,05$) avec $7,01 \pm 2,26 \text{ g/dL}$ par rapport au témoin sain ($9,59 \pm 1,94 \text{ g/dL}$) et le taux de plaquettes a diminué non significativement ($p > 0,05$) $779 \pm 128.103 \mu\text{L}$ par rapport aux rats témoins sains ($1030 \pm 164.103 \mu\text{L}$). Tandis qu'après traitement par EAFUa et par la silymarine, le nombre de globules blancs a diminué non significativement ($p > 0,05$) allant de 7,39 à 14,38 % par rapport à celui des rats témoins paracétamol.

Les taux d'hémoglobines et de plaquettes ont augmenté non significativement ($p > 0,05$) allant respectivement de 6,70 à 20,39 % et de 16,94 à 27,08 % par rapport à ceux des rats témoins paracétamol (Tableau I). L'ingestion de EAFUa a inhibé les effets nocifs de cette hépatotoxine.

Tableau I. Valeurs des paramètres hématologiques après administration des substances

Lots et Doses mg/kg pc	Quelques paramètres hématologiques/ Pourcentage de réduction ou d'augmentation entre parenthèses (%)					
	Globules blancs (10 ³ µL)		Hémoglobines (g/dL)		Plaquettes (10 ³ µL)	
	J6	J15	J6	J15	J6	J15
Témoins sain (Eau distillée 10 mL/kg pc)	8,98 ± 2,47	9,03 ± 1,39	9,39 ± 2,29	9,59 ± 1,94	1170 ± 128	1030 ± 164
Témoin paracétamol (1g/kg pc)	9,35 ± 2,76 (+4,12)	9,73 ± 2,62 (+7,75)	6,72 ± 1,26 [#] (-28,43)	7,01 ± 2,26 (-26,90)	1039 ± 75,7 (-11,19)	779 ± 128 (-24,36)
Silymarine 30	9,83 ± 1,85 (+9,46)	8,33 ± 2,52 (-14,38)	6,82 ± 2,51 [#] (-27,36)	7,82 ± 1,51 (+11,55)	971 ± 111 (-17,00)	911 ± 66,5 (+16,94)
EAFUa 250	9,11 ± 1,76 (+1,44)	8,66 ± 1,37 (-10,99)	7,04 ± 0,45 [#] (-25,02)	8,44 ± 1,45 (+20,39)	1001 ± 104 (-14,44)	990 ± 43,5 (+27,08)
EAFUa 500	10,12 ± 2,47 (+12,69)	9,01 ± 0,83 (-7,39)	5,48 ± 1,49 ^{##} (-41,64)	7,48 ± 2,49 (+6,70)	965 ± 63,8 (-17,52)	985 ± 29,1 (+26,44)

[#]p < 0,05 ; ^{##}p < 0,01 : différence significative par rapport au lot témoin sain ;

^{*}p < 0,05 ; ^{**}p < 0,01 : différence significative par rapport au lot témoin paracétamol, n = 6, M ± ESM ; EAFUa : extrait aqueux des feuilles de *U. africana*.

2.2.2. Effet de EAFUa sur quelques marqueurs et enzymes hépatiques

Au 6^{ème} jour de l'expérimentation, le taux de bilirubine totale, de bilirubine conjuguée, d'ASAT, d'ALAT et de phosphatase alcaline chez les rats du groupe témoin sain (lot 1) sont respectivement de 0,71 ± 0,33 g/dL, 1,11 ± 0,18 mg/dL, 80,0 ± 27,9 UI/L, 58,4 ± 4,58 UI/L et de 198 ± 17,0 U/L.

Les différents taux de ces enzymes et marqueurs hépatiques observés varient non significativement (p > 0,05) et passent au 15^{ème} jour, respectivement à 0,69 ± 0,21 mg/dL, 1,29 ± 0,11 mg/dL, 83,8 ± 27,8 UI/L, 61,1 ± 8,04 UI/L et 208 ± 19,34 UI/L.

Cinq jours après, l'intoxication par le paracétamol, les taux de bilirubine totale, bilirubine conjuguée, d'ASAT, d'ALAT et phosphatase alcaline chez tous les rats (sauf les rats du groupe témoin sain) ont augmentés de façon significative (p < 0,01 et p < 0,001) allant respectivement de 36,61 à 73,23 %, de 70,27 à 137,83 %, de 132,5 à 163,7 %, de 129,45 à 188,18 % et de 36,86 à 75,25 % par rapport à ceux des rats du lot 1.

Deux semaines après traitement par l'eau distillée, on observe toujours chez ces rats (témoins paracétamol) une augmentation significative (p < 0,01 et p < 0,001) des taux de bilirubine totale (165,21 %), de bilirubine conjuguée (79,06 %), d'ASAT (122,91 %), d'ALAT (149,42 %) et phosphatase alcaline (102,40 %) par rapport à ceux des rats du groupe témoin sain.

La silymarine a réduit significativement (p < 0,001) les taux de bilirubine totale (56,28 %), de bilirubine conjuguée (27,27 %), d'ASAT (36,02 %), d'ALAT (53,93 %) et phosphatase alcaline (50,83 %) chez les rats témoins silymarine par rapport à ceux des rats du groupe témoin paracétamol.

Chez les rats traités avec EAFUa, à 250 et 500 mg/kg pc, une diminution significative (p < 0,001) des taux de bilirubine totale, de bilirubine conjuguée, d'ASAT, d'ALAT et phosphatase alcaline est observée par rapport à ceux des rats témoins paracétamol. EAFUa a réduit de manière maximale les taux de ces enzymes et marqueurs (bilirubine totale = 60,65 % ; bilirubine conjuguée = 41,99 % ; ASAT = 43,46 % ; ALAT = 59,71 % et phosphatase alcaline = 58,66 %) (Tableau II). Selon ces résultats, EAFUa régularise l'activité enzymatique du foie ainsi que celle de ses marqueurs.

2.2.3. Effet curatif de EAFUa contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol sur l'histologie du foie des rats

L'histologie du foie des rats témoins sains présente une veine centrolobulaire normale, des hépatocytes et des noyaux bien structurés avec présence de sinus capillaires traduisant l'état d'un foie sain (Figure 4A). Chez les rats témoins paracétamol, la présence de congestion, de nombreuses infiltrations, des dilatations des sinus capillaires avec un ensemble d'hépatocytes désorganisé, mal structuré présentant un aspect péliose ont été observés (Figure 4B).

Tableau II. Valeurs des marqueurs et enzymes hépatiques après administration des substances

Lots et Doses (mg/kg pc)	Bili T (mg/dL)		Bili C (mg/dL)		ASAT (U/L)		ALAT (U/L)		PAL(U/L)	
	J6	J15	J6	J15	J6	J15	J6	J15	J6	J15
Témoins sain	0,71±0,33	0,69± 0,21	1,11± 0,18	1,29± 0,11	80,0±27,9	83,8±27,8	58,4±4,58	61,1± 8,04	198± 17,0	208±19,34
Témoin para	1,23±0,14 [#] (+73,23)	1,83±0,14 ^{###} (+165,21)	2,03±0,46 ^{###} (+82,88)	2,31± 0,40 [#] (+79,06)	172±32,4 ^{###} (+115)	186,8±8,83 ^{###} (+122,91)	134,6± 3,45 ^{###} (+129,45)	152,4± 12,6 ^{###} (+149,42)	306±36,6 ^{###} (+54,54)	421±52,3 ^{###} (+102,40)
Sily 30	1,1±0,28 [#] (+54,92)	0,80±0,17 ^{***} (-56,28)	1,91±0,35 ^{###} (+72,07)	1,68±0,42 ^{***} (-27,27)	202±6,53 ^{###} (+152,5)	119,5±5,06 ^{***} (-36,02)	157,7± 3,78 ^{###} (+170,03)	70,2± 9,60 ^{***} (-53,93)	347±16,5 ^{###} (+75,25)	207±39,7 ^{***} (-50,83)
EAFUa 250	1,05± 0,21 [#] (+47,88)	0,75±0,11 ^{***} (-59,01)	2,64±0,06 ^{###} (+137,83)	1,34±0,11 ^{***} (-41,99)	186±9,17 ^{###} (+132,5)	105,6±3,93 ^{***} (-43,46)	148,9±4,02 ^{###} (+154,96)	61,4± 4,11 ^{***} (-59,71)	271±20,6 ^{###} (+36,86)	187± 20,1 ^{***} (-55,58)
EAFUa 500	0,97± 0,17 [#] (+36,61)	0,72±0,26 ^{***} (-60,65)	1,89±0,10 ^{###} (+70,27)	1,44±0,14 ^{***} (-37,66)	211±7,14 ^{###} (+163,75)	120,6±1,93 ^{***} (-35,43)	168,3± 4,25 ^{###} (+188,18)	65,8±6,17 ^{***} (-56,82)	282±16,2 ^{###} (+42,42)	174± 48,6 ^{***} (-58,66)

[#]*p* < 0,05 ; [#]*p* < 0,01 ; ^{###}*p* < 0,001 : différence significative par rapport au lot témoin sain pour chaque période de prélèvement.

^{**}*p* < 0,01 ; ^{***}*p* < 0,001: différence significative par rapport au lot témoin respectif pour chaque paramètre,

n = 6, **M** ± **ESM** ; **Para** : Paracétamol ; **Sily** : Silymarine ; **Bili T** : Bilirubine totale ; **Bili C** : Bilirubine conjuguée, **ASAT** : Aspartate Amino-Transférase ; **ALAT** : Alanine Amino-Transférase ; **PAL** : Phosphatase alcaline ; **EAFUa** : extrait aqueux des feuilles de *U. africana*.

Chez les rats traités par la silymarine, on observe des hépatocytes et des noyaux bien structurés avec présence de sinus capillaires et des cellules sanguines (Figure 4C).

Quant aux rats traités par EAFUa, les hépatocytes et leur noyau sont bien structurés présentant quelques anomalies telles que les congestions sanguines et une diminution des infiltrations par rapport au rat témoin paracétamol (Figure 4D-E). De ces observations, il ressort que EAFUa tend à éliminer l'action nocive du paracétamol sur le foie.

2.3. Caractérisation phytochimique de EAFUa

2.3.1. Composés identifiés par dérèplication de masse en tandem

Le réseau moléculaire obtenu comprend 53 nœuds, dont une forte proportion de selfloops (49 nœuds), témoignant d'une importante diversité structurale au sein de l'extrait EAFUa. Un unique cluster de 4 nœuds a été mis en évidence (Figure 5).

Les résultats, consignés dans le Tableau III, révèlent la présence de trois familles chimiques majeures : les alcaloïdes, les acides phénols et les stéroïdes. Parmi les substances annotées, les alcaloïdes constituent la classe prédominante, représentant 4 des 6 composés identifiés.

Cependant, la proportion importante de nœuds non appariés aux bibliothèques spectrales GNPS suggère l'existence de constituants originaux ou de dérivés encore non répertoriés, ouvrant des perspectives majeures pour la découverte de nouvelles molécules.

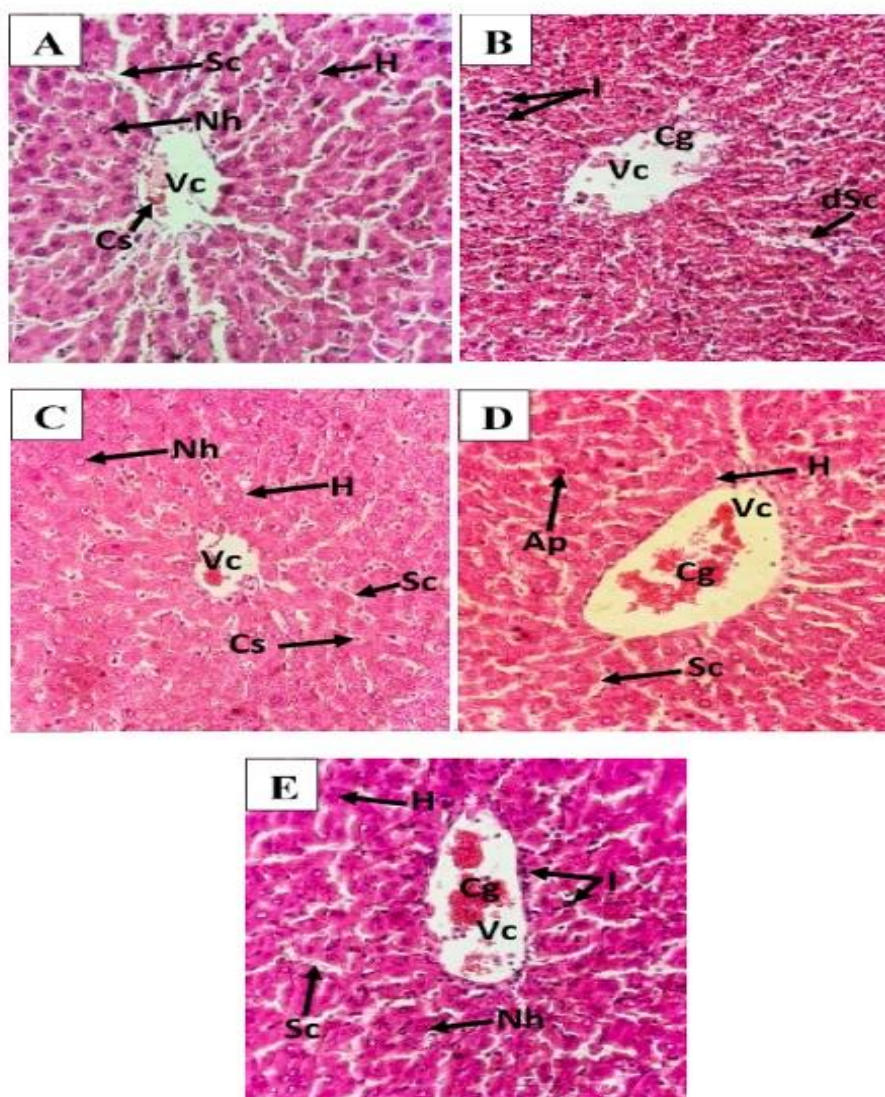


Figure 4. Microphotographies de foies de rats au cours du test hépatocuratif contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol en présence de EAFUa

A. Aspect normal chez le rat témoin ; B. Aspect péliose chez le rat traité avec le Paracétamol® à la dose de 1g/kg pc ; C. Aspect normal chez le rat traité avec la Silymarine® ; D. Aspect du tissu hépatique chez le rat testé à la dose 250 mg/kg pc. de EAFUa ; E. Aspect du tissu hépatique chez le rat testé à la dose 500 mg/kg pc. de EAFUa ; Agrandissement (G X 100) ; Coloration Hématoxyline-éosine ; Vc. Veine centrolobulaire ; G. Hépatocytes ; Nh. Noyau hépatocyttaire ; Sc. Sinusoïde capillaire ; Cs. Cellules sanguines ; Cg. Congestion sanguine ; Np. Noyau pycnotique ; dSc. Dilatation des sinusoides capillaires ; I. Infiltrats.

3. Discussion

Les tests toxicologique et pharmacologique sur des modèles animaux sont essentiels pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des extraits de plantes utilisées en médecine traditionnelle. Les extraits sont obtenus à partir de divers modes de préparation traditionnelle, mais, selon plusieurs études, la décoction demeure le mode le plus utilisé pour l'extraction des métabolites secondaires (Siallou et al., 2024 ; Biona et al., 2025 ; Odoh et al., 2025).

Ainsi, l'extrait aqueux issu de la décoction de poudre des feuilles de *Uncaria africana*, objet de la

présente étude, a été soumis à plusieurs analyses visant d'une part, à évaluer sa toxicité ainsi que son effet hépatocuratif, et d'autre part, à établir le lien entre cette potentialité et les métabolites secondaires contenus dans la plante.

L'étude de la toxicité aiguë chez les rats a montré qu'ils ne sont pas intoxiqués, puisque la dose unique aiguë de 5000 mg/kg pc n'a provoqué aucune mortalité. Quatorze jours plus tard, aucun signe de toxicité ou symptôme, aucune mortalité et aucune variation significative des poids corporels des rats n'ont été enregistrés.

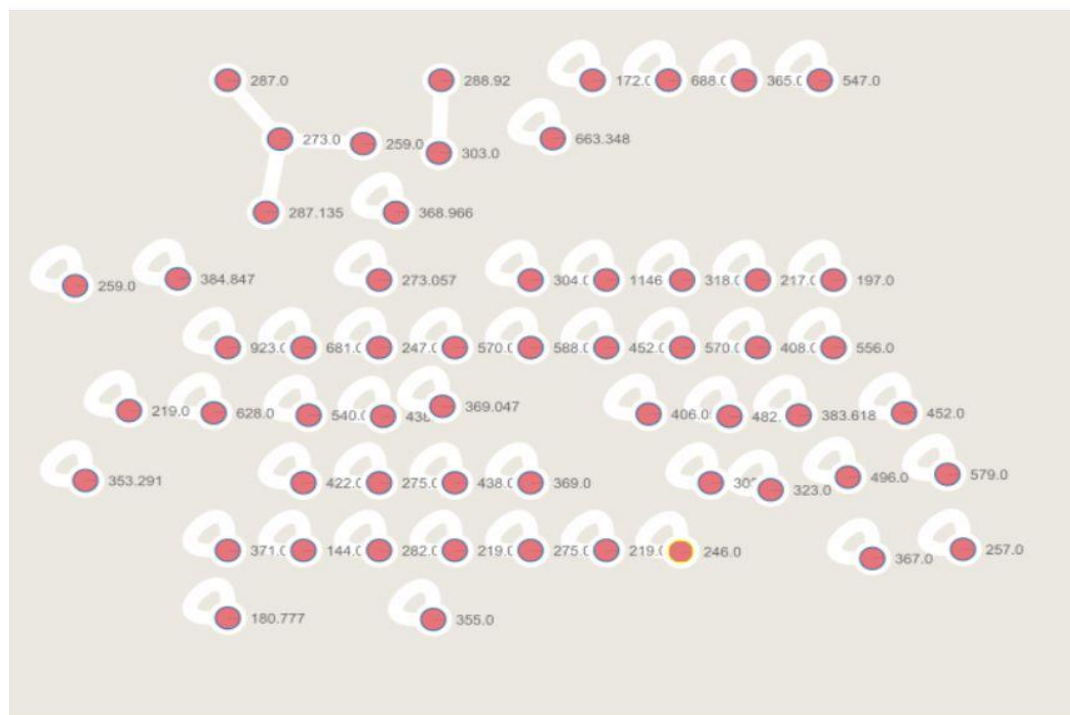


Figure 5. Réseau moléculaire de EAFUa

Tableau III. Composés identifiés dans EAFUa par spectrométrie de masse en tandem

m/z [M+H] ⁺ mesurée	Formule brute	m/z [M+H] ⁺ calculée	Différence de masse (ppm)	Annotation	Score Cosine (CS)	Famille moléculaire
353,29	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	355.10	1,81	Acid 5-caffeoylquinique	0.91	Acide-phénol
369	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃	369.22	0,22	Corynantheidine	0.91	Alcaloïdes indoliques
369,05	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	369.18	0,13	Mitraphylline	0.84	Indolizidines
368,97	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	369.18	0,21	Pteropodine	0.82	Indolizidines
663,35	C ₃₄ H ₄₈ O ₁₃	665.32	1,97	Sarmentoside B	0,80	Stéroïde
384,85	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄	385.21	0.36	Isorhynchophylline	0.77	Alcaloïdes indoliques

m/Z : Rapport masse/charge ; ppm : Partie par million.

Cela signifie que la DL50 orale de EAFUa est supérieure à 5000 mg/kg pc. Selon Loomis & Hayes (1996), toute substance dont la DL50 est comprise entre 5 000 et 15 000 mg/kg pc est considérée comme non toxique.

L'administration quotidienne du paracétamol a entraîné une baisse significative du taux d'hémoglobine indiquant que les rats intoxiqués risquent l'anémie. Par contre, aucune variation significative n'a été observée au niveau des globules blancs et des plaquettes sanguines. Ce résultat suggère que le paracétamol, à la dose utilisée, n'a pas d'effet sur ces différents paramètres. Cette hépatotoxine a, également, occasionné une augmentation significative des taux de bilirubines (totale et conjuguée), d'ASAT, d'ALAT et de la phosphatase alcaline marquant une insuffisance hépatique aiguë, d'où l'accélération de l'activité de ces marqueurs et enzymes. L'intoxication chronique du paracétamol a provoqué un surdosage en paracétamol provoquant une insuffisance du glutathion à l'origine de la formation des radicaux libres et des protéines (métabolite-protéines) avec, pour corolaire, un stress oxydatif, un dysfonctionnement mitochondrial et une mort cellulaire nécrotique (Ramachandran & Jaeschke, 2017). Le surdosage du paracétamol crée une cytolysse et une nécrose hépatocytaire dose-dépendante, initiées par la formation, en excès, de son métabolite instable, le N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI), en raison de la saturation des voies de conjugaison et de la déplétion rapide du glutathion (Lancaster *et al.* 2015).

Une fois la réserve cellulaire atteinte, les capacités de neutralisation du NAPQI par le glutathion sont dépassées, et le NAPQI formé en excès se lie aux protéines, à l'origine d'un stress oxydant et d'une fragmentation de l'ADN. Une dysfonction mitochondriale accélère aussi le processus de mort hépatocytaire (Mégarbane, 2017).

En effet, l'ALAT et l'ASAT sont des enzymes sériques importantes dans le foie humain et le contrôle de leurs concentrations permet, généralement, de détecter les maladies chroniques du foie (Wang *et al.*, 2007). Une légère augmentation de la bilirubine est un indicateur important de lésions hépatiques chez les animaux de laboratoire ou signe d'une obstruction des voies biliaires (Rasekh *et al.*, 2008).

Le traitement des rats intoxiqués avec EAFUa a réduit les niveaux élevés des bilirubines, de l'ASAT, l'ALAT et la phosphatase alcaline vers la valeur normale. Selon Fogha *et al.* (2015), ces

changements peuvent être considérés comme une expression de l'amélioration fonctionnelle des hépatocytes, qui peut être causée par une régénération accélérée des cellules du parenchyme.

L'étude histopathologique du foie des rats a confirmé les résultats des paramètres sériques des cellules hépatiques montrant la régénération du foie après traitement par EAFUa. Tous ces effets montrent que cette plante pourrait avoir un effet hépatoprotecteur tout comme l'espèce *U. tomentosa*, abondante en Amérique du Sud (Elgawih *et al.*, 2019).

L'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) a permis d'identifier des alcaloïdes (Corynantheidine, Isorhynchophylline, Mitraphylline, Pteropodine), un acide-phénol (acide 5-caffeoylquinique) et un stéroïde (Sarmenoside B). Ces alcaloïdes sont bien connus dans le genre *Uncaria*, mais, leur détection dans l'espèce *U. africana* est nouvelle au regard de la synthèse bibliographique portant sur les investigations phytochimique et pharmacologique de ce genre menée par Qin *et al.* (2021).

Les propriétés biologiques des molécules identifiées ont été diversement rapportées dans la littérature. Certaines ont été beaucoup documentées, tandis que d'autres non.

Skala *et al.* (2020) ont montré que l'acide 5-caffeoylquinique possède des activités antioxydante, immunomodulatrice, antihypertensive, analgésique, anti-inflammatoire, hépatoprotectrice et neuroprotectrice, anti-hyperglycémique, anticancéreuse, antivirale et antimicrobienne. Les alcaloïdes de la classe des indolizidines, notamment la mitraphylline inhibe l'activation des neutrophiles humains primaires par le lipopolysaccharide (Montserrat-de la Paz *et al.*, 2016) et la pteropodine possède des propriétés antioxydante et antimutagène (Paniagua-Vega *et al.*, 2012). Quant aux alcaloïdes indoliques, des propriétés anticancéreuses, antihypertensives, anti-inflammatoires et neuroprotectrices ont été attribuées à l'Isorhynchophylline (Li *et al.*, 2022). De plus, la Corynantheidine, en particulier son stéréoisomère (-)-Corynantheidine a présenté des effets analgésiques des récepteurs opioïdes mu (MOR)-dépendants chez la souris (Chakraborty *et al.*, 2021).

En raison des propriétés biologiques susmentionnées, ces molécules pourraient agir seules ou en synergie avec d'autres phytocomposés de EAFUa contre les lésions hépatiques causées par le paracétamol.

Conclusion

Cette étude visait à évaluer l'effet hépatocuratif de l'extrait aqueux des feuilles de *Uncaria africana*. Cet extrait a restauré les taux des marqueurs et enzymes hépatiques et a rétabli la structure du tissu hépatique contre les lésions causées par le paracétamol. Son profilage métabolomique a révélé la présence de composés au potentiel hépatoprotecteur tels que les alcaloïdes de type Corynantheidine, Mitraphylline, Pteropodine, Isorhynchophylline,

d'une stéroïde (Sarmentoside B) et d'un acide-phénol (Acid 5-Caffeoylquinique justifiant son usage traditionnel dans le traitement des affections hépatiques. Ainsi, l'extrait aqueux des feuilles de *U. africana* se présente comme un potentiel candidat pour le développement d'un phytomédicament dans le traitement des hépatites et les résultats obtenus pourraient, également, enrichir la Pharmacopée Ivoirienne et celle de l'Afrique de l'Ouest.

Conflit d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Références

- Anzouan-Kacou H. Y. K., Dehinsala M., Bangoura A. D., Kouamé D. H., Stanislas A., ... & Doffou A. K. M. (2022). Aspects socio-économiques de la prise en charge des hépatites virales chroniques en Côte-d'Ivoire Socio-economic aspects of the management of chronic viral hepatitis in Côte d'Ivoire. *Annales Africaines de Médecine*, 15(4), e4770.
- Biona T., Keithellakpam O. S., Nameirakpam B., Sougrakpam S., Nahakpam S., Lalvenhimi S., ... & Sharma N. (2025). Ethnobotany of traditional medicinal plants used in Senapati district of Manipur, Northeastern India. *Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)*, 24(2), 112-123.
- BNETD/CIGN (2014). Carte de la Région du N'Zi. Bureau National d'Étude Techniques et Développement/ Centre d'Information Géographique et du Numériques.
- Bridson D., Verdcourt B., & Gardens K. R. B. (1988). Flora of tropical East Africa. Rubiaceae- (Part 2). Kew: Royal Botanic Gardens, 727 p.
- Chakraborty S., Uprety R., Daibani A. E., Rouzic V. L., Hunkele A., Appourchaux K., Eans S. O., Nuthikattu N., Jilakara R., Thammavong L., Pasternak G. W., Pan Y. X., McLaughlin J. P., Che T., Majumdar S. (2021). Kratom alkaloids as probes for opioid receptor function: pharmacological characterization of minor indole and oxindole alkaloids from kratom. *ACS chemical neuroscience*, 12(14), 2661-2678.
- Couzigou, P. (2007). Comment, en Afrique, gérer les comorbidités en hépatologie ? *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 1(1), 63-70.
- Elgawish R. A., Abdelrazek H. M., Ismail S. A., Loutfy N. M., & Soliman M. T. (2019). Hepatoprotective activity of *Uncaria tomentosa* extract against sub-chronic exposure to fipronil in male rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(1), 199-207.
- Enel C., Desgrees Du Lou A., N'dri, Yoman T., Danel C. & Larmarange J. (2015). Viral hepatitis B and C in Ivory Coast: stepping up the fight, a pressing need. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 9, 94-98.
- Fogha V. J., Tchamgoue A. D., Domekouo U. L., Tarkang P. A., Agbor G. A. (2015). *Morinda lucida* stem bark protects paracetamol induced liver damage. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 31, 198-204.
- Forouzandeh H., Azemi M E., Rashidi I., Goudarzi M. & Kalantari H. (2013). Study of the protective effect of *Teucrium polium* L. extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 12(1), 123.
- Gemeda H. B., Debella A., Endale M., Abebe, A., Mathewos M., Habtu W. & Mamo H. (2025). Acute and sub-acute toxicity of ethanol extracts of *Hagenia abyssinica* and *Rumex abyssinicus* flowers in Swiss albino mice. *Plos one journal*, 20(2), e0319464.
- Hould R. (1984). Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. Paris, France : Maloine ; Montréal, Canada : Décarie. 400 p.
- Lancaster E. M., Hiatt J. R. & Zarrinpar A. (2015). Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Archives of Toxicology*, 89, 193-199.
- Li Z., Shi H., Li Y., Wang W., Li Z., Chen B. & Nie D. (2022). Isorhynchophylline ameliorates the progression of osteoarthritis by inhibiting the NF-κB pathway. *European Journal of Pharmacology*, 924, 174971.
- Liang J. H., Luan Z. L., Tian X. G., Zhao W. Y., Wang Y. L., Sun C. P. & Ma X. C. (2019). Uncarials A-I, Monoterpenoid Indole Alkaloids from *Uncaria rhynchophylla* as Natural

- Agonists of the 5-HT_{1A} Receptor. *Journal of Natural Products*, **82**(12), 3302-3310.
- Loomis T.A. & Hayes A.W. (1996).** Toxicologic testing methods. Loomis's Essentials of Toxicology. Academic Press, Inc., San Diego, CA, 205-248.
- Mégarbane B. (2017).** Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? *Médecine Intensive Réanimation*, **26**(5), 383-395.
- Ministère de la Santé et de la Lutte Contre le Sida (MSLS), Politique nationale de promotion de la médecine traditionnelle, <https://www.sante.gouv.ci/userfiles/file/POLITIQUE%20NATIONALE%20DE%20PROMOTION%20DE%20LA%20MT.pdf>. Consulté le 30 Mars 2025
- Montserrat-De La Paz S., Fernandez-Arche A., De La Puerta R., Quilez A. M., Muriana F. J., Garcia-Gimenez M. D., Bermudez B. (2016).** Mitrephylline inhibits lipopolysaccharide-mediated activation of primary human neutrophils. *Phytomedicine*, **23**(2), 141-148.
- Nothias-Scaglia L. F., Esposito M., Costa J., Paolini J., Touboul D. & Litaudon M. (2015).** Les réseaux moléculaires, une approche bio-informatique globale pour interpréter les données de spectrométrie de masse tandem. *Spectra analyse*, **307**, 73-78.
- OCDE (1998).** Les principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire, Série sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces principes. Paris : OCDE
- OCDE (2022).** Ligne directrice n° 425 Toxicité aiguë par voie orale : méthode de l'ajustement des doses. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, URL : https://www.oecd.org/content/dam/oecd/fr/publications/reports/2022/06/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure_g1gh2953/9789264071056-fr.pdf. Consulté le 10 octobre 2025
- Odoh A. E., Kanga Y., Fofana Y. & Fofie Y. (2025).** Enquête ethnobotanique sur les plantes antidiabétiques vendues sur quelques marchés du district autonome d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine*, **23**(2), 45-57.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS),** Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021 : vers l'élimination de l'hépatite virale, URL : <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250577/WHO-HIV-2016.06-fre.pdf>. Consulté le 30 Avril 2025.
- Paniagua-Vega D., Cerda-Garcia-Rojas C. M., Ponce-Noyola T. & Ramos-Valdivia A. C. (2012).** A new monoterpenoid oxindole alkaloid from *Hamelia patens* micropropagated plantlets. *Natural product communications*, **7**(11), 1441-1444.
- Qin N., Lu X., Liu Y., Qiao Y., Qu W., Feng F. & Sun H. (2021).** Recent research progress of *Uncaria* spp. based on alkaloids: phytochemistry, pharmacology and structural chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **210**, 112960.
- Ramachandran A. & Jaeschke H. (2017).** Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of Clinical and Translational Research*, **3**(1), 157-159.
- Rasekh H. R., Nazari P., Kamli-Nejad M. & Hosseinzadeh L. (2008).** Acute and subchronic oral toxicity of *Galega officinalis* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **116**, 21-26.
- Schymanski E. L., Jeon J., Gulde R., Fenner K., Ruff M., Singer H. P., Hollender J. (2014)** Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: communicating confidence. *Environmental Science & Technology*, **48**, 2097-2098
- Siallou A. P. A., Kouakoubah R. K. D., N'guessan G. B., Koné M. W. & Bi F. H. T. (2024).** Étude ethnomédicinale des plantes utilisées dans le traitement de quelques maladies du foie dans la Sous-préfecture de Bengassou (Centre-Est de la Côte d'Ivoire). *European Scientific Journal*, **20**(18), 195-215.
- Skala E., Makowczynska J., Wieczfinska J., Kowalczyk T. & Sitarek P. (2020).** Caffeoylequinic acids with potential biological activity from plant in vitro cultures as alternative sources of valuable natural products. *Current Pharmaceutical Design*, **26**(24), 2817-2842.
- Tietz N. W. (1995).** Clinical Guide to Laboratory Tests. Etats-Unis : W. B. Saunders.
- Wang M., Carver J. J., Phelan V. V., Sanchez L. M., Garg N., Peng Y., ... & Bandeira N. (2016).** Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nature biotechnology*, **34**(8), 828-837.
- Wang T. C., Su, Y. P., Hsu, T. Y., Yang, C. C. & Lin, C. C. (2007).** 28-Day oral toxicity study of the aqueous extract from spider brake (*Pteris multifida* Poiret) in rats. *Food and Chemical Toxicology*, **45**(9), 1757-1763.
- Zhang Q., Zhao J. J., Xu J., Feng F. & Qu W. (2015).** Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Uncaria*. *Journal of ethnopharmacology*, **173**, 48-80.