

EFFET HYPO THERMISANT ET TOXICITE GENERALE AIGUE CHEZ LES SOURIS DES ECORCES DE TRONC DE KASE

M. LOMPO ; I.P. GUISSOU ; I.Z. KABORE ; M. SAWADOGO

* Institut de Recherche sur les Substances Naturelles
03 B.P. 7192 Ouagadougou 03

** Faculté des Sciences de la Santé FSS/U. OUAGADOUGOU

*** Centre Hospitalier National OUAGADOUGOU (CHN-YO).

RESUME

Khaya senegalensis (Desr.) A Juss. (Meliaceae) ou caïlcédrot également appelé Acajou du Sénégal ou Quinquina du Sénégal (8), est une plante couramment utilisée en tradithérapeutique au Burkina Faso dans le traitement de diverses affections. Une étude pharmacologique de l'extrait aqueux (macéré) des écorces de tronc a révélé un effet hypothermisant chez la souris.

Cet effet hypothermisant corrélé aux manifestations de la toxicité générale aiguë (DL 50) pourrait constituer un support pharmacodynamique explicatif de l'usage comme fébrifuge en médecine traditionnelle au Burkina, et un signe étiologique de l'intoxication générale aiguë.

MOTS CLES

Khaya senegalensis - Tradithérapeutique - Température corporelle - Effet Hypothermisant - Plante médicinale - Toxicité générale aiguë (DL50).

SUMMARY

Khaya senegalensis (Desr.) A. Juss. (Meliaceae) or caïlcedrat is also named "Acajou du Sénégal" or "Quinquina du Sénégal" (8). It's a plant currently used in Burkina Faso in Traditional Therapeutic. A pharmacological study of aqueous extract of the stem barks has shown off an hypothermizing effect on mice. This hypothermizing effect added with the manifestation of general acute toxicity can be a pharmacodynamic support explaining a febrifuge utilization in traditional medicine and an etiologic sign of general acute toxicity.

KEY WORDS

Khaya senegalensis – Traditional therapeutic –Body temperature – Hypothermising – Medicinal plant – General acute toxicity (DL 50).

I – INTRODUCTION

Khaya senegalensis (Desr.) A. Juss. (Meliaceae) ou caïlcédrat est un grand arbre de 25 à 30 m typique des savanes arborées planté sur les abords des routes. D'usages très variés en médecine et pharmacopée traditionnelles, toutes les parties de la plante sont utilisées. L'écorce est employée comme tonique et fébrifuge (8;11); utilisée dans les douleurs digestives (3) à localisation intestinale ; et antiparasitaire contre les vers solitaires (13). Les feuilles réduites en poudre sont prisées contre les céphalées (1). De nombreuses autres utilisations en cardiologie, en dermatologie, en gynécologie, en odonto–stomatologie... sont citées dans la littérature et par les tradithérapeutes. L'étude dont nous rapportons les résultats a pour but de rechercher un support pharmacodynamique explicatif à l'indication fébrifuge de l'extrait aqueux des écorces de tronc de la plante. Pour ce faire, une investigation a été réalisée sur la température corporelle de la souris à la recherche d'un effet hypothermisant. Parallèlement, une évaluation de la toxicité générale aiguë a été faite pour situer les doses de manifestation de cette hypothermie. (Relation dose–effet) (9).

II – MATERIEL ET METHODE

1 – MATERIEL D'ETUDE

1-1 – MATERIEL VEGETAL

Des écorces de tronc de la plante sont récoltées dans la région de Saponé (BAZEGA) à 32 km au sud de Ouagadougou. Elles sont séchées à l'air à l'abri de la poussière et du soleil puis pulvérisées et conservées à l'abri de l'humidité dans des sachets adaptés. 30 g de poudre d'écorces de tronc sont mis en macération dans 100 ml d'eau distillée sous agitation magnétique pendant une heure. Le macéré est ensuite conservé au réfrigérateur pendant 24 h. Il est alors filtré à l'aide d'un papier filtre.

1-2 – LES ANIMAUX

Des lots homogènes de 10 souris femelles de souche N.M.R.I. pesant entre 20 et 30g, provenant d'un élevage de l'animalerie de l'Institut de Recherche sur les Substances Naturelles ont été utilisés. Les conditions de stabulation sont : température maintenue entre 20 et 25°C ; humidité 75% ; éclairage naturel du jour (6h à 18h) et obscurité le soir (18h à 6h).

Cinq lots homogènes d'animaux ont été constitués :

- 1 lot témoin pour le solvant d'extraction ;
- Les quatre autres lots reçoivent respectivement l'extrait aqueux de plante à des doses croissantes 750 - 1000 - 1125 - 1500 mg/Kg.

1-3 - MATERIEL DE MESURE

- Un thermomètre électronique digital a été utilisé pour la mesure de la température rectale : Physitemp Model BAT-12 avec un thermocouple Sensortek N.J. O7O13 USA mesurant entre moins (-)100°C et plus (+)200°C ; de résolution 0,1°C.
- un chronomètre pour le contrôle des temps de mesure.
- Papier millimétré log-Probit pour la courbe de toxicité générale aiguë.

2 - METHODE D'ETUDE

Les animaux mis à jeun pendant 12h avant l'expérimentation, reçoivent en intrapéritonéal (I.P.) les produits suivants :

* lot témoin : 0,15ml d'eau distillée.

* les quatre autres lots : l'extrait de plante respectivement aux doses de 750 ; 1000 ; 1125 ; 1500 mg/Kg.

La température rectale initiale (avant l'administration des produits T_0) est mesurée puis des mesures sont faites aux temps $T = 3h, 5h, 24h$ après administration. L'évolution de la température rectale en fonction du temps après administration pour tous les lots est suivie. L'analyse des données expérimentales nous permet d'établir les courbes d'évolution des températures et les courbes d'abaissement des températures en fonction du temps après administration ; la relation dose-effet est également établie.

Ces cinq lots de souris sont suivis pendant 72h au cours desquelles le nombre de morts par lot et leur comportement sont notés. La courbe représentative de l'évolution de la mortalité en fonction des concentrations d'extrait est établie. On recherche la dose cumulée ayant provoqué 50% de morts (DL50). Elle est évaluée selon la méthode de MILLER et TAINTER (12;6). L'évolution de la température corporelle est rapprochée de celle de la mortalité en vue de rechercher un rapport éventuel entre les deux éléments.

III - RESULTATS

1 - EFFET HYPOTHERMISANT

1-1 - EVOLUTION DE LA TEMPERATURE RECTALE APRES ADMINISTRATION DE L'EXTRAIT VEGETAL. (Tableau I et Figure 1)

Au niveau du lot témoin, la température est restée stable autour de 37° pendant le temps d'observation (T_0 H à 48h après administration).

A la dose de 750 mg/kg (lot I), on observe que la température rectale (fig.1) subit une baisse rapide qui atteint un maximum (33°2) à 5H après administration. Ensuite, la température initiale se rétablit à environ 24H après administration de l'extrait végétal.

A la dose de 1000 mg/kg, le maximum de baisse de la température (31°5) se situe également à 5H après administration du produit ; toutefois le retour à la température initiale ne se fait qu'au bout de 48 h (Fig.1). L'effet est donc plus durable.

Aux doses plus fortes (1125 et 1500 mg/kg) (Fig. 1), le maximum de baisse de la température intervient autour de 19H après administration avec une valeur de 28°7 et 26°9 respectivement. L'action est plus prononcée et prolongée dans le temps. Au bout de 24H, après l'administration, la température reste autour de ces valeurs et au-delà de ce temps d'observation (24H), une mortalité de plus de 50% des animaux est enregistrée. Nous n'utiliserons donc pas les valeurs obtenues au-delà de 24H pour ces deux doses, plus de la moitié des animaux étant morts.

Tableau I : Evolution moyenne de la température corporelle des animaux en fonction du temps selon la dose administrée. (n : nombre d'animaux par lot = 6)

	Poids (g)	θ_0	θ_{3H}	θ_{5H}	θ_{19H}	θ_{27H}	θ_{48H}
Lot I 750mg/kg	25.92 ±2.87	38° 3 ±0° 7	34° 4 ±0° 8	33° 2 ±0° 6	36° 7 ±1° 2	37° 4 ±1° 1	38° 1 ±0° 5
Lot II 1000mg/kg	25.50 ±2.66	37° 1 ±1° 0	31° 6 ±1° 7	31° 5 ±1° 5	34° 1 ±1° 8	35° 3 ±1° 6	38° 1 ±0° 4
Lot III 1125mg/kg	26.08 ±1.86	38° 3 ±0° 3	32° 1 ±1° 4	30° 2 ±1° 4	28° 7 ±0° 6	28° 8 ±0° 8	- -
Lot IV 1500mg/kg	25.33 ±3.78	37° 7 ±0° 6	31° 3 ±1° 9	28° 6 ±0° 7	26° 9 ±2° 3	27° ±2° 4	- -
Lot témoin	27.17 ±1.13	37° 2 ±0° 4	37° 1 ±0° 6	37° 9 ±0° 4	37° 7 ±0° 4	37° 8 ±0° 3	37° 7 ±0° 3

Figure 1 : Evolution de la t° C corporelle

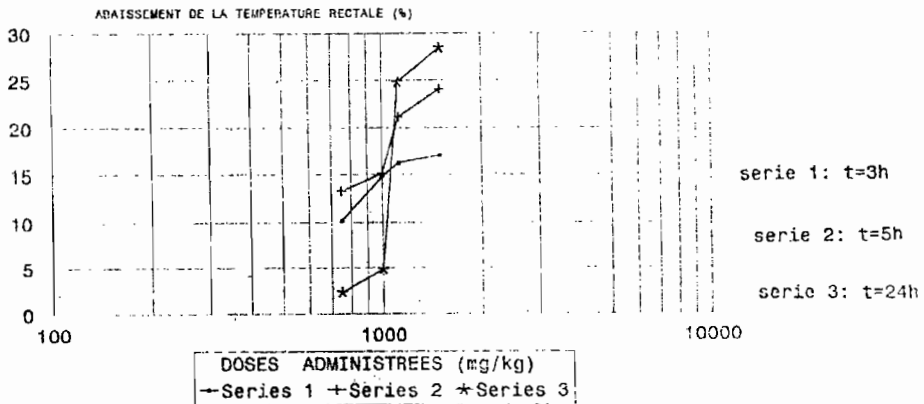
1- 2 - ABAISSEMENT DE LA TEMPERATURE CORPORELLE A UN MOMENT PRECIS EN FONCTION DE LA DOSE ADMINISTREE

Le tableau II et la figure 2 indiquent la cinétique de la variation de température en fonction de la dose administrée pour des temps précis après cette administration. La représentation graphique de cette variation laisse apparaître des sigmoïdes dont la médiane est une droite pour les temps d'observation à 5h ou plus.

Tableau II : Abaissement de la température corporelle à des moments précis, en fonction de la dose administrée. (n : nombre d'animaux par lot = 6)

	Abaissement 3h (en %)	Abaissement 5h (en %)	Abaissement 24h (en %)
Lot I (750mg/kg)	10.18	13.32	2.35
Lot II (1000mg/kg)	14.82	15.09	4.85
Lot III (1125mg/kg)	16.19	21.15	24.80
Lot IV (1500mg/kg)	16.98	24.05	28.38

**Figure 2 : Abaissement de la température rectale en fonction des doses
3, 5, 24 Heures après administration de l' extrait.**



2 - LA TOXICITE GENERALE AIGUE

Les résultats de la mortalité cumulée sont consignés dans les tableaux III, IV et la figure 3. Ces résultats permettent d'évaluer la dose létale 50% (DL50) selon la méthode de MILLER et TAINTER (12).

Elle est d'environ 1250 mg/kg après 48h d'observation (fig. 3). La DL1 et la DL99 (valeurs extrêmes) sont respectivement 775 et 1850 mg/kg. Les observations de la manifestation de la toxicité par rapport au lot témoin ont fait apparaître la tendance au regroupement des animaux, la perte du tonus et de la vivacité, l'immobilisation, l'endormissement, la baisse de la température corporelle et le refus de boire et de s'alimenter.

Tableau III : Résultats expérimentaux de la mortalité cumulée en 24H
(n : nombre d'animaux par lot = 6)

Lot N°	Dose administrée (mg/kg) en I.P.)	Pourcentage de mortalité cumulée (24H)
Témoin	Eau distillée	0
1	750	0
3	1000	17
4	1125	20
5	1500	50

Tableau IV : Résultats expérimentaux de la mortalité cumulée en 48H
(n : nombre d'animaux par lot = 6)

Lot N°	Dose administrée (mg/kg) en I.P.)	Pourcentage de mortalité cumulée (48H)
1	750	0
3	1000	17
4	1125	33
5	1500	83

IV - DISCUSSION ET CONCLUSION

Les résultats obtenus mettent en évidence un effet hypothermisant de l'extrait aqueux de la poudre d'écorces de tronc de *Khaya senegalensis* qui peut être discuté avec la toxicité aiguë.

L'effet hypothermisant se manifeste déjà à des doses infratoxiques ; dose de 750 mg/kg chez la souris qui est inférieure à DL1 trouvée égale à 775 mg/kg (2;5) (Fig. 3). Il s'accroît lorsque les doses administrées croissent, sans toutefois présenter une proportionnalité dose-croissance. L'effet est réversible (retour à la température corporelle normale) avec des variations du temps de réversibilité liées à la dose administrée.

En effet les doses infratoxiques provoquent une hypothermie moins prononcée suivie d'une réversibilité relativement rapide. Aux doses toxiques (doses supérieures à 1000mg/kg proches de la DL50 trouvée égale à 1250 mg/kg) (Fig.3), l'hypothermie est très prononcée et lentement réversible avec des décès des animaux au-delà de 24h après administration.

L'hypothermie serait alors un témoin voire un signe de la toxicité de l'extrait aqueux de la plante à l'instar de ce qui est observé avec certains psychotropes tels les neuroleptiques (4;7). Une action centrale pourrait alors être envisagée si l'on considère les manifestations associées à l'hypothermie au cours de la toxicité générale aiguë.

L'extrait aqueux de *Khaya senegalensis* peut être considéré comme faiblement toxique au regard de l'échelle des toxicités proposée par certains auteurs (2). En effet la DL50 trouvée est égale à 1250mg/kg de poids corporel chez la souris. Toutefois cet extrait doit être considéré de maniement difficile. En effet, l'écart de dose entre la zone atoxique (DL1) et la dose sûrement mortelle (DL99) est faible (775mg/kg à 1850mg/kg). De plus, à partir de la zone toxique, une faible variation de dose (zone de 1000 à 1500mg/kg) provoque une importante variation de mortalité (10% à 50% de mortalité).

L'extrait végétal utilisé étant un totum de principes chimiques, son étude chimique permettra d'identifier la fraction ou le principe chimique responsable de l'effet hypothermisant et de la toxicité observés. Une comparaison d'effet entre extrait aqueux et principe chimique responsable pourrait orienter le choix de substance à développer pour une utilisation thérapeutique. Ceci est d'autant plus important que nous avons par ailleurs mis en évidence un effet anti-inflammatoire et un effet antispasmodique (10) du même extrait chez la souris et le rat.

L'effet anti-hyperthermisant est en étude pour compléter des éléments de pré-requis pharmacologique nécessaire aux essais cliniques indispensables.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **ADJANOHOUN E.J. , AHYI A.M.R. , AKE ASSI L., DAN DICKO L., DAOUA H., DELMAS M., DE SOUZA S., GARBA M., GUINDO S., KAYONGA A., N'GOLO D., RAYNAL J.L., SAADOU M. (1985).**
Médecine traditionnelle et Pharmacopée. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Niger. A.C.C.T. 2ème Ed. Paris 99.
- 2 - **ALAN K. DONE (1980) - Etude de toxicité : Quelques données fondamentales.**
Tempo Médical africain, 7,39-40.
- 3 - **BERHAUT J. (1979) - Flore illustrée du Sénégal.** Ed. Clairafrique. Dakar, T. IV, 329.
- 4 - **COHEN Y. (1986) - Abrégé de pharmacologie.** Masson , 2ème Ed., Paris, 89.
- 5 - **DUPON C. (1970) - Détermination de la DL50 chez la souris -Méthode de LITCHFIELD et WILCOXON - J. Pharmacol., Paris, 1, 407 - 414.**
- 6 - **FOUSSARD - BLANPIN O. (1981) - Diverses modalités expérimentales pour la détermination de la toxicité aiguë.** Sc. Tech. Pharm., 10, (6);251-256.

7 - GINESTET D. ; KAPSAMBELIS V. et BRION N. (1988)

- *Neuroleptiques in Pharmacologie Clinique* : Bases de la Thérapeutique. Expansion Scientifique Française, Paris, 2ème Ed., 1209-1232.

8 - KERHARO J. et ADAM J.G. (1974) - *La Pharmacopée Sénégalaise traditionnelle : Plantes médicinales et toxiques*. Ed. Vigot, Paris, 541-545

9 - LITCHFIELD J.T. ; J.R. ; WILCOXON F. (1949) - *A simplified Method of Evaluating Dose-effect Experiments*; J. Pharmacol. Exp. Ther., 96,99-113.

10 - LOMPO M. (1993) - *Etude pharmaco-toxicologique chez la souris et le rat de Khaya senegalensis* (Drs.) A. Juss. (Meliaceae) utilisé en tradithérapeutique au Burkina Faso. Mémoire de D.E.A. Physiol. Anim. Université Ouagadougou, 83.

11 - MASCRE M. (1965) - *Matière médicale végétale* : Champignons, Algues, Lichens, Cryptogames vasculaires, Gymnospermes, Monocotylédones, Dicotylédones apétales. C.D.U. Fascicule II, Paris 377.

12 - MILLER L.C.; TAINTER M.L. (1944) - *Estimation of ED50 and Its Error by means of Logarithmic Probit Paper*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 57, 261-264.

13 - VON MAYDELL H.J. (1983) - *Arbres et arbustes du Sahel. Leurs caractéristiques et leurs utilisations*. G.T.Z. Eschborn, 283-284.