



## Étude de la toxicité aigue et subaigüe de l'extrait au vin des graines de *Carica papaya* Linn.

ETAME LOE Gisèle<sup>1</sup>, YINYANG Jacques<sup>1</sup>, OKALLA EBONGUE Cécile<sup>1</sup>, MAKONDO Brice Vivien<sup>1</sup>, NGABA Guy Pascal<sup>1</sup>, MPONDO MPONDO Emmanuel<sup>1,2</sup>, DIBONG Siegfried Didier\*<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Département des Sciences Pharmaceutiques, Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Université de Douala, B.P. 2701 Douala, Cameroun

<sup>2</sup>Département de Biologie des Organismes Végétaux, Faculté des Sciences, Université de Douala, B.P. 24157 Douala, Cameroun

<sup>3</sup>Département de Toxicologie, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I, B.P. 1364 Yaoundé, Cameroun

Auteur Correspondant : [didierdibong@yahoo.fr](mailto:didierdibong@yahoo.fr)

Original submitted in on 12<sup>th</sup> September 2017. Published online at [www.m.elewa.org](http://www.m.elewa.org) on 30<sup>th</sup> December 2017  
<https://dx.doi.org/10.4314/jab.v120i1.10>

### RESUME

**Objectif :** L'étude menée a été de contribuer à l'évaluation de la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait au vin des graines de *Carica papaya* Linn.

**Méthodes et Résultats :** L'extrait a subi un screening phytochimique et sa qualité microbiologique approuvée suivant la Pharmacopée Européenne. L'essai de toxicité aiguë a été mené sur des souris femelles de *Mus musculus* à la dose 2000 mg/kg. L'essai de toxicité subaiguë a été réalisé sur une période de 28 jours, avec 4 lots de 6 rats (3 mâles et 3 femelles albinos de la souche Wistar). Le lot 1 a reçu 1 ml/100 g d'eau distillée et les lots 2, 3 et 4 l'extrait aux doses 200, 400 et 800 mg/kg respectivement. Le screening phytochimique a révélé la présence d'alcaloïdes, de tanins, phénols et sucres réducteurs. Les tests de qualité microbiologique n'ont révélé aucun germe. L'administration à dose unique de l'extrait n'a entraîné aucun décès. La DL<sub>50</sub> serait comprise entre 2000 et 5000 mg/kg. A doses répétées pendant 28 jours, l'extrait a contribué à une importante croissance pondérale chez les rats à la dose 200 mg/kg et chez les rattes à la dose 400 mg/kg. En outre, il a engendré chez les deux sexes une augmentation de l'ASAT aux trois doses et une diminution de l'ALAT chez les mâles à la dose 800 mg/kg et chez les femelles à la dose 200 mg/kg.

**Conclusion et Application :** L'étude a permis de montrer l'effet thérapeutique potentiel de l'extrait de vin de palme de *Carica papaya* sur la fonction hépatique et est favorable à la production d'un médicament traditionnel amélioré, après les tests précliniques et cliniques.

**Mots clé :** *Carica papaya*, graines, vin de palme, toxicité, rats

### Study of acute and subacute toxicity of *Carica papaya* Linn. Seeds palm wine extract

#### ABSTRACT

**Objective:** The study was to contribute to the evaluation of the acute and subacute toxicity of the of *Carica papaya* Linn. seeds palm wine extract.

**Methods and Results:** This extract underwent a phytochemical screening and its microbiological quality approved following European Pharmacopeia. Acute toxicity trials were done on female mice *Mus musculus* with extract dose of 2000 mg/kg body weight. During 28 days, a subacute toxicity essay was made on 4 groups of 6 Wistar rats (3 individuals per sex). Group I received distilled water and second, third and fourth group received 200, 400, 800 mg/kg body weight respectively of extract. Phytochemical screening revealed the presence of alkaloids, tannins, phenols and reducer sugars. Microbiological quality tests

revealed no germ. The administration with single dose of the extract caused no death. The DL<sub>50</sub> dose would be between 2000 and 5000 mg/kg. At repeated doses, extract caused an important weight growth of rats at 200 mg/kg body weight in males and 400mg/kg body in females. All extract doses generated an SGOT increase in both sex and SGPT decrease at 800 mg/kg for males and 200 mg/kg for females.

**Conclusion and Application of results:** These showed the potential therapeutic effect of *Carica papaya* palm wine extract on hepatic function is favorable to the production of an improved traditional drug, after preclinical and clinical tests.

**Keywords:** *Carica papaya*, seeds, palm wine, toxicity, rats

## INTRODUCTION

La toxicité se définit comme l'ensemble des effets néfastes qui peuvent être des lésions morphologiques et fonctionnelles dans un organisme vivant, provoquées par une substance introduite à dose unique relativement élevée ou à des petites doses longtemps répétées (Hodgson, 2004). L'étude de la toxicité d'une substance est l'ensemble des essais pharmacologiques, qui déterminent le degré ou le caractère nocif de cette dernière afin de réglementer son utilisation. L'action d'une substance toxique est évaluée en fonction de plusieurs paramètres entre autres son mode d'administration (voie orale, intraveineuse, intra péritonéale), la dose administrée, le taux de mortalité observée, l'évolution pondérale, l'histologie de certains organes, la modification de certains paramètres biochimiques du sang appelés marqueurs de toxicité tels que les transaminases (ALAT, ASAT), la bilirubine, la créatinine, l'urée (Serrano, 1990). Les plantes sont une source précieuse de produits naturels, car moins toxiques et près de 80 % des personnes dans les pays en développement s'en servent, pour se soigner. Ces plantes médicinales peuvent donc constituer des ressources importantes pour de nouvelles substances à potentiel thérapeutique et à coûts onéreux (Farnsworth, 1989). L'espèce *Carica papaya* Linn. communément appelée

papayer est une plante originaire d'Amérique. Elle est très utilisée en médecine traditionnelle (feuilles, racines, écorce, graines), pour traiter et améliorer les désordres digestifs et abdominaux comme la dyspepsie, l'hyperacidité, la dysenterie et la constipation. Elle est également utilisée comme anti inflammatoire (Akah et al., 2002). La papaye est fréquemment utilisée comme démêlant pour les cheveux, mais doit être utilisée à faible quantité. La papaye relâche un latex qui, non mature, peut causer des irritations et provoquer des réactions allergiques. La concentration de latex de papaye non mûre est susceptible de causer des contractions utérines, pouvant conduire à une fausse couche. Une consommation excessive de papaye peut causer une caroténémie, un jaunissement de la plante des pieds et des paumes, qui cependant est inoffensif. La consommation excessive de papaye peut également entraîner des détresses respiratoires (Aravind et al., 2013). L'objectif général de cette étude a été de contribuer à l'évaluation de la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait au vin de palme de graines de *Carica papaya* Linn. Les objectifs spécifiques ont été de (1) déterminer les différents métabolites secondaires, (2) contrôler la qualité microbiologique de l'extrait, (3) estimer la toxicité aiguë et la toxicité subaiguë de l'extrait.

## MATERIEL ET METHODES

**Matériel :** Deux types de matériels ont été utilisés : le matériel biologique et le matériel technique. Le matériel biologique comprenait les graines de *Carica papaya* Linn. Mûres, de la variété sauvage d'une part et d'autre part des souris femelles de souche *Mus musculus* nullipares, non gravides, âgées de 8 à 12 semaines et 24 rats albinos de souche Wistar (12 mâles, 12 femelles). Le matériel technique (le matériel d'extraction, de screening phytochimique, de qualité microbiologique et de toxicité) comprenait la verrerie (micropipettes, pipettes graduées, tubes à essai, tubes à vises), les consommables (coton blanc, du papier Whatman N° 1, du papier pH, des boîtes de pétri 90 mm de diamètre, flacons stériles, une sonde œsophagienne, 48 pipettes pasteur, 48 tubes secs, 48 tubes EDTA), les réactifs et solvants (vin de palme fraîchement recueilli, iodure de potassium, sulfate de

cuire, eau distillée, acide sulfurique, sodium tartrate de potassium, hydroxyde de sodium, réactif de BOUCHARDAT, réactif de BORNTRAEGER, carbonate de sodium anhydre, acide sulfurique, éthanol, chlorure de fer 3, chlorure d'hydrogène, anhydride acétique, chloroforme, réactif de STIASNY, copeaux de magnésium, réactif de Dragendroff, réactif de Liebermann-Burchard), les milieux de culture (d'eau peptonée tamponnée ; du bouillon sélénite ; du milieu Sabouraud ; du milieu Hektoen ; du milieu Mac Conkey ; des galeries d'identification) et les appareils (broyeur ; évaporateur rotatif, four électrique, balance de précision 0,01 g, agitateurs Vortex, d'une étuve, un spectrophotomètre UV, d'une centrifugeuse).

### Méthodologie

**Extraction :** L'extraction s'est faite par macération. Après séchage à l'air libre, les graines ont été pulvérisées. 1 kg de la poudre fine obtenue a été introduit progressivement dans une fiole contenant

préalablement 5 l de vin de palme. La macération s'est faite pendant 48 h. Après filtration au papier Whatman N° 1, le filtrat a été concentré. Le rendement d'extraction (Rdt) a été calculé par rapport au poids de matière végétale sèche selon la formule :

$$\text{Rdt} = \frac{\text{Masse de l'extrait obtenue}}{\text{Masse de poudre initiale}} \times 100$$

**Screening phytochimique :** Les extraits ont subi un screening phytochimique comparatif afin de déterminer les classes de métabolites majeurs retrouvés dans cette plante (Alzoreky and Nakahara, 2003 ; Mouellet, 2005 ; Ousman, 2005 ; Bagre et al., 2007 ; Ayoola et al., 2008 ; Blond et al., 2013 ; [6, 7, 8, 9, 10, 11].

**Evaluation de la qualité microbiologique :** Le contrôle de la qualité microbiologique des extraits s'est fait suivant les normes établies par la Pharmacopée Européenne (OCDE, 2001). Les paramètres choisis ont été les salmonelles, levures et moisissures, coliformes totaux et coliformes fécaux.

### Evaluation de la toxicité aiguë et subaiguë

**Toxicité aiguë :** L'essai de toxicité a été mené suivant la méthode de « l'ajustement des doses » de la ligne 425 de l'OCDE (OCDE, 2008a) et a consisté à tester l'extrait de *Carica papaya* Linn. à la dose de 2000 mg/kg. L'essai a été réalisé sur 6 souris femelles *Mus musculus* et leur comportement a été observé ainsi que le nombre de décès sur une période de 14 jours. Après 15 h de jeûne, elles ont été réparties de la façon suivante : lot témoin constitué de 3 femelles recevant de l'eau distillée, à raison de 10 ml/kg ; lot expérimental constitué de 3 femelles recevant l'extrait, à raison de 2000 mg/kg. Une observation comportementale a été réalisée 3 h après administration des substances. Ensuite une

hydratation et une alimentation ont été effectuées de façon quotidienne pendant 14 jours. Pendant cette période, les signes de toxicité notamment la modification du pelage, la motilité, les tremblements, la masse, le toilettage, la respiration, la sensibilité au bruit après un choc métallique, l'aspect des selles, la mobilité ainsi que le décès ont été notés.

**Toxicité subaiguë :** L'étude a été conduite suivant la ligne directrice 407 de l'OCDE (OCDE, 2008b). Elle a été menée sur 30 rats albinos Wistar répartis en cinq lots égaux de 3 mâles et 3 femelles comme suit : lot 1, recevant de l'eau distillée à raison de 1 ml/100 mg de poids corporel (lot contrôle) ; lots 2, 3 et 4 recevant une solution de l'extrait à raison de 200, 400, 800 mg/kg de poids corporel respectivement. Le traitement a duré 28 jours. Les rats ont été alimentés et hydratés à volonté, puis pesés tous les 2 jours. A la fin du traitement, les rats ont été mis à jeun pendant 24 h, puis un prélèvement sanguin a été effectué, suivi d'une dissection après administration de la kétamine, à raison de 50 mg/kg. Les organes prélevés étaient le foie, les reins, le pancréas, les poumons et le cœur. Ces derniers ont été rincés avec une solution salée à 0,9%, puis pesés. Le poids relatif de chaque organe a été calculé suivant la formule :

$$\text{Pr} = \frac{\text{Po}}{\text{Pa}} \times 100$$

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

Po : poids de l'organe (g) ;

Pa : poids corporel du rat (g).

Plusieurs paramètres biochimiques ont été dosés notamment l'urée sérique par la méthode cinétique UV Urease-GLDH, en utilisant le kit UREA UV SGMitalia ; la créatinine par la méthode colorimétrique de Jaffé, en utilisant le kit CREATININE LR SGMitalia ; l'aniline aminotransférase par la méthode cinétique UV IFCC optimisée, en utilisant le kit GPT-ALT LR SGMitalia et

l'aspartate aminotransférase par la méthode cinétique UV IFCC optimisée, en utilisant le kit GOT-AST LR SGMitalia. La première absorbance des échantillons a été lue contre le blanc à 340 nm et la seconde absorbance a été lue 30 s après, à la même longueur d'onde et la concentration en urée déterminée par la formule :

$$[\text{Urée}] (\text{mg/dl}) = \Delta A \text{ Echantillon} / \Delta A \text{ Standard} \times [\text{Standard}] (\text{mg/dl})$$

$\Delta A$  = variation de l'absorbance entre 2 intervalles de temps

De même la concentration en créatinine dans les échantillons a été calculée :

$$[\text{Créatinine}] (\text{mg/dl}) = \Delta DO \text{ Echantillon} / \Delta DO \text{ Standard} \times [\text{Standard}] (\text{mg/dl})$$

L'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase a été obtenue à partir de la formule suivante :

$$\text{Activité (U/L)} = \Delta A / mn \times 1746$$

$\Delta A$  = variation d'absorbance entre 2 intervalles de temps ;  
 $\Delta A / mn$  = variation de l'absorbance de l'échantillon par minute ;  
 1746 = facteur de multiplication.

L'activité enzymatique de l'alanine aminotransférase a été obtenue suivant la formule :

$$\text{Activité (U/L)} = \Delta A / mn \times 1746$$

$\Delta A$  = variation d'absorbance entre 2 intervalles de temps ;  
 $\Delta A / mn$  = variation de l'absorbance de l'échantillon par minute ;  
 1746 = facteur de multiplication.

**Analyses statistiques :** Les données ont été entrées dans une feuille Excel (Microsoft Office 2007, USA) et analysées avec le logiciel Statview version 5.0 (SAS Institute., Inc., USA). Les données quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) dans des graphiques et tableaux.

L'analyse ordonnée de la variance à un facteur a été utilisée pour comparer les moyennes entre les groupes. Le test post hoc de Newman-Keuls a été utilisé pour faire les comparaisons multiples paires. Le seuil de signification a été fixé à p-value < 0,05.

**RESULTATS**

**Rendement de l'extraction :** L'extrait obtenu par macération des graines de *Carica papaya* Linn. dans le vin de palme était de couleur marron et un rendement de 12,14 % a été obtenu.

**Screening phytochimique :** Le screening de l'extrait au vin de palme a montré la présence des alcaloïdes, phénols, des tanins et des sucres réducteurs (Tableau 1).

**Tableau 1:** Résultats du screening de l'extrait au vin de palme

Métabolites secondaires	Ala	Stér	Tri	Sap	Phé	Tan	Flav	Cou	Ant	S.R	Ant
Extrait au vin de palme	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-

*Alc* : alcaloïdes ; *Stér* : Stérols ; *Tri* : Triterpènes ; *Sap* : Saponines ; *Phé* : Phénols ; *Tan* : Tanins ; *Flav* : Flavonoïdes ; *Cou* : Coumarines ; *Ant* : anthraquinones ; *S.R* : Sucres réducteurs ; *Ant* : Anthocyanes ; (-) : absence ; (+) : présence

**Qualité microbiologique**

**Dénombrement des CT, CF et LMT :** L'évaluation de la qualité microbiologique a consisté à dénombrer les coliformes totaux,

coliformes fécaux, levures et moisissures totales et salmonelles, bien qu'aucun microorganisme n'ai été retrouvé (Tableau 2).

**Tableau 2 :** Résultat dénombrement des CT, CF, LMT extrait au vin de palme des graines de *Carica papaya* Linn.

Colonies recherchées	Dilutions						Résultats
	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	
CT	0	0	0	0	0	0	0
CF	0	0	0	0	0	0	0
LMT	0	0	0	0	0	0	0

**Toxicité aigüe**

**Détermination de la DL<sub>50</sub> :** A l'issue de 14 jours d'observation, aucun décès n'a été constaté chez les rats traités, ce qui n'a pas permis la détermination de la DL<sub>50</sub>.

de palme des graines de *Carica papaya* Linn. n'a pas provoqué chez les souris des changements plus ou moins importants. Aucun signe de toxicité telle qu'une diminution de la sensibilité à la douleur ou au bruit ou à la locomotion n'a été observé (Tableau 3).

**Évaluation des paramètres comportementaux :** L'administration par voie orale d'une dose unique de 2000 mg/kg de l'extrait au vin

**Tableau 3 :** Effets de l'extrait au vin de palme de graines de *Carica papaya* Linn. sur quelques paramètres physiologiques chez les rats au cours des 4 h ainsi que des 7 jours qui suivent l'administration

<b>Souris</b>											
Période	1h	2h	3h	4h	J <sub>1</sub>	J <sub>2</sub>	J <sub>3</sub>	J <sub>4</sub>	J <sub>5</sub>	J <sub>6</sub>	J <sub>7</sub>
Toiletage	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pelage	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tremblement	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Motilité	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Réaction au bruit	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Aspect des selles	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Nombre de mort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**N= Normale ; A=Agressif ; D=diminué ; P= pâteux ; G=granuleux ; R=réduit Dose : 2000 mg/kg**

**Toxicité subaiguë :** Les effets liés à l'administration quotidienne par voie orale à des doses répétées de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. ont été appréciés après l'évaluation des paramètres comportementaux et de croissance pondérale, du poids relatif des organes et des paramètres biochimiques.

**Évaluation des paramètres comportementaux :** L'observation du comportement tout au long de la période d'étude a permis de

constater que, quel que soit la dose de l'extrait administrée, aucun changement comportemental n'est observé pendant 28 jours.

**Évolution de la croissance pondérale**

**Évolution chez les mâles :** Le poids des mâles a globalement augmenté au cours du temps, quel que soit le lot (Tableau 4).

**Tableau 4 :** Évolution de la croissance pondérale des mâles

	<b>J0</b>	<b>J2</b>	<b>J4</b>	<b>J6</b>	<b>J8</b>	<b>J10</b>	<b>J12</b>	<b>J14</b>
Eau distillée	155,33	157	159,33	172,33	177	182	187,33	190,33
Ext 200	162	165,67	176	184,33	189,33	198	207,33	201
Ext 400	159,67	166,33	174,33	181	185,33	192,33	199,67	208,67
Ext 800	155,33	156	165,67	167,67	160,33	176,33	192,67	194
	<b>J16</b>	<b>J18</b>	<b>J20</b>	<b>J22</b>	<b>J24</b>	<b>J26</b>	<b>J28</b>	<b>J16</b>
Eau distillée	194	195,33	200	198,67	203,67	202,33	210	194
Ext 200	211,33	216,67	220,33	219,67	228,33	230	235,67	211,33
Ext 400	205,67	207,67	211,67	215	213,67	217	223,67	205,67
Ext 800	193,33	203	206	207,67	205,67	206,67	214	193,33

Par ailleurs, cette augmentation a été significativement plus importante chez les mâles ayant reçu l'extrait à la dose 200 mg/kg.

**Évolution chez les femelles :** Le poids des femelles a globalement augmenté au cours du temps, quel que soit le lot (Tableau 5).

**Tableau 5 :** Evaluation de la croissance pondérale des femelles

	<b>J0</b>	<b>J2</b>	<b>J4</b>	<b>J6</b>	<b>J8</b>	<b>J10</b>	<b>J12</b>	<b>J14</b>
Eau distillée	131,67	135,67	138	142,67	146	150,33	154,33	155
Ext 200	139,33	139,67	146,67	149,67	155,33	160,33	166,67	179,33
Ext 400	157	162,33	164,67	169	172,33	176	179,33	171,67
Ext 800	146	150	153	152,67	145	155,67	165,33	167,33
	<b>J16</b>	<b>J18</b>	<b>J20</b>	<b>J22</b>	<b>J24</b>	<b>J26</b>	<b>J28</b>	<b>J16</b>
Eau distillée	155,33	158,33	155,33	159,33	159,8	160,1	160,67	155,33
Ext 200	164,33	169,67	174,67	173,67	174,3	174,5	174,67	164,33
Ext 400	181,67	184	184,67	189,67	188,6	189,7	187	181,67
Ext 800	164,33	169,67	172,33	171,67	173,56	175,84	182	164,33

Par ailleurs, cette augmentation a été significativement plus importante chez les femelles ayant reçu l'extrait à la dose 400 mg/kg.

**Effets de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. sur le poids relatif des organes**

**En fonction de la dose :** Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le contrôle et les différentes doses de l'extrait pour ces paramètres, excepté pour le foie où une diminution a été observée aux doses 400 et 800 mg/kg (Tableau 6).

**Tableau 6 :** Effets de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. sur le poids relatif des organes en fonction de la dose

Groupes	Foie	Reins	Pancréas	Poumons	Cœur
Eau distillée	3,16 ± 0,11	0,65 ± 0,07	0,26 ± 0,02	0,95 ± 0,32	0,37 ± 0,05
Ext 200	3,12 ± 0,20	0,61 ± 0,07	0,31 ± 0,09	0,75 ± 0,12	0,37 ± 0,05
Ext 400	2,84 ± 0,15*	0,61 ± 0,04	0,36 ± 0,13	0,76 ± 0,09	0,39 ± 0,04
Ext 800	2,85 ± 0,18*	0,60 ± 0,04	0,32 ± 0,10	0,77 ± 0,08	0,38 ± 0,05

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. Ext : Extrait ; Le test post hoc de Newman-Keuls a été utilisé pour faire les comparaisons par rapport au contrôle. \* : différence significative à P < 0,05 ; \*\*\* : différence significative à P < 0,001

**En fonction de la dose et du sexe**

**Chez les mâles :** Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le contrôle et les différentes doses de l'extrait

pour ces paramètres, excepté pour le foie et les reins. Dans ces organes une diminution a été observée à la dose 800 mg/kg pour le foie et aux trois doses pour les reins (Tableau 7).

**Tableau 7 :** Effets de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. sur le poids relatif des organes en fonction de la dose chez les mâles

Groupes	Foie	Reins	Pancréas	Poumons	Cœur
Eau distillée	3,17 ± 0,13	0,67 ± 0,04	0,24 ± 0,0008	1,03 ± 0,47	0,38 ± 0,06
Ext 200	3,20 ± 0,22	0,59 ± 0,04*	0,25 ± 0,03	0,68 ± 0,03	0,34 ± 0,03
Ext 400	2,87 ± 0,21	0,60 ± 0,04*	0,25 ± 0,02	0,74 ± 0,07	0,36 ± 0,03
Ext 800	2,73 ± 0,09*	0,58 ± 0,02*	0,24 ± 0,005	0,75 ± 0,11	0,35 ± 0,02

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. Ext : Extrait ; Le test post hoc de Newman-Keuls a été utilisé pour faire les comparaisons par rapport au contrôle. \* : différence significative à P < 0,05 ; \*\*\* : différence significative à P < 0,001

**Chez les femelles :** Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le contrôle et les différentes doses de l'extrait, pour ces paramètres excepté pour le foie, le pancréas et le cœur.

Dans ces organes une diminution a été observée à la dose 400 mg/kg, pour le foie et le cœur et une augmentation aux doses 400 et 800 mg/kg, pour le pancréas (Tableau 8).

**Tableau 8 :** Effets de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. sur le poids relatif des organes en fonction de la dose chez les femelles.

Groupes	Foie	Reins	Pancréas	Poumons	Cœur
Eau distillée	3,15 ± 0,11	0,63 ± 0,09	0,28 ± 0,02	0,87 ± 0,11	0,36 ± 0,03
Ext 200	3,03 ± 0,18	0,63 ± 0,10	0,37 ± 0,09	0,82 ± 0,14	0,40 ± 0,04
Ext 400	2,81 ± 0,12*	0,62 ± 0,05	0,47 ± 0,07*	0,77 ± 0,13	0,43 ± 0,03*
Ext 800	2,98 ± 0,15	0,64 ± 0,03	0,41 ± 0,04*	0,79 ± 0,04	0,40 ± 0,05

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. Ext : Extrait ; Le test post hoc de Newman-Keuls a été utilisé pour faire les comparaisons par rapport au contrôle. \* : différence significative à P < 0,05 ; \*\*\* : différence significative à P < 0,001

**Évaluation des paramètres biochimiques**

**En fonction de la dose :** Une différence statistiquement significative a été trouvée entre le contrôle et les différentes doses de l'extrait pour l'ASAT et l'ALAT. En effet, les trois doses de

l'extrait ont entraîné une augmentation significative de l'ASAT alors qu'une diminution a été observée chez l'ALAT des rats traités à l'extrait à la dose 800 mg/kg (Tableau 9).

**Tableau 9 :** Effets de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. sur les paramètres biochimiques en fonction de la dose

Groupes	Urée (mg/dl)	Créatine (mg/l)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)
Eau distillée	522,71 ± 2,55	4,92 ± 0,25	89,30 ± 11,39	31,43 ± 0,00
Ext 200	524,58 ± 4,01	5,83 ± 3,43	124,04 ± 5,19***	29,83 ± 2,79
Ext 400	522,50 ± 3,06	4,83 ± 1,66	125,01 ± 4,83***	32,04 ± 0,80
Ext 800	522,50 ± 4,61	6,33 ± 1,82	129,83 ± 5,86***	27,39 ± 3,44***

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. Ext : Extrait ; Le test post hoc de Newman-Keuls a été utilisé pour faire les comparaisons par rapport au contrôle. \* : différence significative à  $P < 0,05$  ; \*\*\* : différence significative à  $P < 0,001$

### En fonction de la dose et du sexe

**Chez les mâles :** Une différence statistiquement significative a été trouvée entre le contrôle et les différentes doses de l'extrait, pour l'ASAT et l'ALAT (Tableau 10). Les trois doses de l'extrait ont entraîné une augmentation significative de l'ASAT, tandis qu'une diminution a été observée chez l'ALAT des mâles traités à l'extrait à la dose 800 mg/kg.

**Tableau 10 :** Effets de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. sur les paramètres biochimiques en fonction de la dose chez les mâles.

Groupes	Urée (mg/dl)	Créatine (mg/l)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)
Eau distillée	522,92 ± 3,15	4,93 ± 0,33	92,73 ± 15,19	31,43 ± 0,00
Ext 200	524,17 ± 3,82	6,00 ± 2,89	128,35 ± 1,76*	31,95 ± 1,22
Ext 400	523,33 ± 2,60	6,67 ± 3,18	128,94 ± 2,49*	31,95 ± 1,22
Ext 800	520,83 ± 3,15	8,00 ± 3,51	134,43 ± 3,75***	24,97 ± 3,07*

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. Ext : Extrait ; Le test post hoc de Newman-Keuls a été utilisé pour faire les comparaisons par rapport au contrôle. \* : différence significative à  $P < 0,05$  ; \*\*\* : différence significative à  $P < 0,001$

**Chez les femelles :** Une différence statistiquement significative a été trouvée entre le contrôle et les différentes doses de l'extrait, pour l'ASAT et l'ALAT (Tableau 11). Les trois doses de l'extrait ont entraîné une augmentation significative de l'ASAT, tandis qu'une diminution a été observée chez l'ALAT des femelles traités à l'extrait à la dose 200 mg/kg.

**Tableau 11 :** Effets de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. sur les paramètres biochimiques en fonction de la dose chez les femelles

Groupes	Urée (mg/dl)	Créatine (mg/l)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)
Eau distillée	522,50 ± 2,50	4,91 ± 0,22	85,87 ± 7,64	31,43 ± 0,00
Ext 200	525,00 ± 5,00	5,67 ± 2,08	119,74 ± 2,95***	27,71 ± 2,11*
Ext 400	521,67 ± 3,82	3,00 ± 1,00	121,07 ± 3,82***	32,12 ± 0,30
Ext 800	524,17 ± 5,91	4,67 ± 1,20	125,23 ± 2,92***	29,81 ± 1,59

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. Ext : Extrait ; Le test post hoc de Newman-Keuls a été utilisé pour faire les comparaisons par rapport au contrôle. \* : différence significative à  $P < 0,05$  ; \*\*\* : différence significative à  $P < 0,001$

### DISCUSSION

L'extraction des graines de papaye au vin de palme a eu un rendement supérieur à celui d'une extraction au méthanol mais inférieur à celui d'une extraction faite à l'éthanol absolue (Amazu et al., 2010 ; Rasha et al., 2014). L'analyse phytochimique de l'extrait a mis en évidence la richesse de l'extrait en alcaloïdes, en tanins, en phénols et en sucres réducteurs. Ce dernier contient moins de métabolites secondaires que l'extrait éthanolique ou l'extrait aqueux (Madinah et al., 2015). La présence des tanins démontre les potentialités de l'extrait pour les activités antidiarrhéique et anti inflammatoire (Praven and Kumud, 2012). Le nombre de coliformes totaux et de coliformes fécaux est nul, ce qui signifie une absence de contamination par des coliformes, en particulier ceux provenant de la matière fécale. Par ailleurs, la recherche pour les salmonelles

a été négative. Le dénombrement des levures et moisissures totales est inférieur à  $10^4$  et  $10^5$  UFC/g ou ml, respectivement selon que l'emploi fait intervenir ou non de l'eau bouillante, suivant les dispositions spéciales de la pharmacopée européenne pour la préparation des médicaments à bases des plantes. Ce résultat est conforme aux normes, qui exigent l'absence totale de salmonelles dans les préparations de médicaments à base de plantes et justifierait les propriétés antifongique et antimicrobienne de cette plante (Alzoreky and Nakahara, 2003 ; Vijayakumar et al., 2015). Ces conditions expérimentales suggèrent également qu'il serait possible de produire des médicaments traditionnels améliorés de qualité, ayant une sécurité d'emploi. L'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. administré par voie orale à la dose 2000

mg/kg n'a entraîné aucun décès tout au long de l'étude : l'extrait a un indice de toxicité équivalent à 5, selon l'échelle de toxicité d'une substance chimique en fonction de la DL<sub>50</sub> et de la voie d'administration (Charles *et al.*, 2016). Toutefois, aucun signe de toxicité n'a été observé pendant les 4 h qui ont suivi l'administration de l'extrait notamment la baisse de la sensibilité au stimulus (douleur et bruit), la diminution de la mobilité ou le ramollissement des fèces. D'autres travaux sur les extraits aqueux et éthanoliques des feuilles de *Carica papaya* à la dose 5000 mg/kg n'ont pas entraîné d'effet toxique (Singh and Dubey, 2008). Il serait possible que l'extrait au vin de palme des graines de *Carica papaya* ne le soit pas à la même dose. Durant les 28 jours de l'étude, l'extrait a favorisé la croissance pondérale des rats aux doses 200 mg/kg chez les mâles et 400 mg/kg chez les femelles. Toutefois, il n'y a eu aucune différence significative au niveau de la masse à la dernière pesée (28<sup>e</sup> jour). Concernant le poids relatif des organes de façon globale, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le contrôle et les différentes doses de l'extrait pour ces paramètres, excepté pour le foie où une diminution a été observée aux doses 400 et 800 mg/kg. Cette diminution serait due à une probable activité hépato protectrice de l'extrait (Ozturk *et al.*, 2009). Les analyses effectuées ont montré une augmentation de l'ASAT chez les deux sexes à toutes les doses et une diminution de l'ALAT respectivement aux doses 800 mg/kg pour les mâles et 200 mg/kg pour les femelles. Les transaminases ou amino-transférases sont des enzymes tissulaires

## CONCLUSION

Le travail a porté sur l'évaluation de la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait au vin de palme de *Carica papaya* Linn. Des métabolites secondaires ont été caractérisés dans l'extrait utilisé et sa qualité microbiologique a été évaluée. Cet extrait répond aux critères de qualité microbiologique des médicaments à base de plante. De plus, l'extrait administré par voie orale ne présente pas de toxicité aiguë pour une dose inférieure ou égale à 2000 mg/kg. Aucun signe de toxicité du point de vue comportemental n'a été observé tant pour la toxicité aiguë que subaiguë. Administré en toxicité subaiguë, l'extrait stimule une croissance pondérale en

## REMERCIEMENTS

Nous remercions Dr ETAME LOE Gisèle (Email : [giseloetame@yahoo.fr](mailto:giseloetame@yahoo.fr)), B.P. 15515 Douala Cameroun, Tél : 237

## REFERENCES

Hodgson E, 2004. A textbook of modern toxicology. 3<sup>th</sup> edition. USA : Wiley Interscience. Pp. 525-541.  
Serrano JJ, 1990. Toxicopharmacologie expérimentale des plantes médicinales. Actes du 1<sup>er</sup> colloque européen d'ethnopharmacologie. Office de la recherche scientifique d'outre-mer (ORSTOM). Pp. 210-218.

catalysant le transport de radicaux alpha-aminés de l'alanine et l'acide aspartique à l'acide alpha-cétoglutarique. Les transaminases sont présentes dans le foie, mais aussi dans le muscle et les ASAT dans le rein, le pancréas, et d'autres tissus. Elles sont synthétisées au niveau du cytoplasme des cellules de ces organes et déchargées dans la circulation, lorsque ces cellules sont endommagées (Peirs, 2005). Ces enzymes augmentent en cas de myopathie, de rhabdomyolyse ou d'infarctus du myocarde et les ASAT, particulièrement en cas d'hémolyse. Les ALAT sont plus spécifiques d'une atteinte hépatique, mais les ASAT sont un peu plus sensibles (Goddard and warnes, 1992). Dans le cas de cette étude, il se pourrait que l'extrait a une action hépato protectrice à la dose 800mg/kg chez les mâles et à 200 mg/kg chez les femelles. Dans le même temps, l'extrait a une influence à toutes les doses sur les muscles (Friedman, 1997). Mais seulement pour affirmer l'atteinte d'origine musculaire, il faudrait avoir observé une élévation concomitante des créatine-phosphokinases et de l'aldolase (Adelman *et al.*, 198 ; Kamath, 1996). L'analyse de l'urée et de la créatinine a révélé que l'administration de l'extrait n'a entraîné aucun changement significatif. L'urée et la créatinine sériques sont considérées comme les principaux marqueurs de la néphrotoxicité, bien que l'urée sérique soit souvent considérée comme un prédicteur de la fonction rénale plus fiable que la créatinine sérique (Palani *et al.*, 2009).

particulier à la dose 200 mg/kg chez les mâles et 400 mg/kg chez les femelles. En outre, il n'a induit aucun changement au niveau du poids relatif des organes, excepté le foie où on note une diminution aux doses 400 et 800 mg/kg. Par contre les trois doses de l'extrait ont entraîné une augmentation significative de l'ASAT pendant qu'une diminution a été observée chez l'ALAT des animaux traités à l'extrait à la dose 800 mg/kg. Par ailleurs, il n'a induit aucun changement significatif au niveau de la fonction rénale. Cette étude est favorable à la production d'un médicament traditionnel amélioré, après les tests précliniques et cliniques.

699 833 818), Directeur Général du Laboratoire Industrielle, GENEMARK pour sa contribution matérielle.

Farnsworth NR, 1989. Screening plants for new medicines. In: Wilson EO, editor. Biodiversity. Washington: National Academy press. Pp. 83-97.  
Akah PA, Akunyili DN, Egwuatu CN, 2002. Investigations on the analgesic and antipyretic activities of aqueous extract of *Carica papaya* leaves. Nig J Neurosci 5: 29-34



- Aravind G, Debjit Bhowmik, Duraivel S, Harish G, 2013. Traditional and Medicinal Uses of *Carica papaya*. Journal of Medicinal Plants Studies 1(1):7-15
- Blond A, Boutefnouchet S, Cachet X et al. 2014. TP Pharmacognosie.
- Bagre I, Bahi C, Gnahoue G, Djaman A, Guede G, 2007. Composition phytochimique et évaluation In vitro de l'activité antifongique des extraits des feuilles de *Morinda Morindoides* (baker) milne-redhead (Rubiaceae) sur *Aspergillus fumigatus* et *Candida albicans*. J. Sci. Pharm. Biols. 8 (1): 15-23.
- Ayoola G, Coker H, Adesegun S, Adepoju-Bello A, Obaweya K, Ezennia E, Atangbayila T. 2008. Phytochemical screening and antioxidant activities of some selected medicinal plants used for malaria therapy in Southwestern Nigeria. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 7(3): 1019-1024.
- [9] Mouellet M, 2005. Screening phytochimique de deux espèces de plantes : *Crotalaria retusa* L (Papilionaceae) et *Hallea ciliata* Aubrev & Pellegr. (Rubiaceae) récoltées au Gabon. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Bamako, Mali.
- Alzoreky NS and Nakahara K. 2003. Antibacterial activity of extracts of some edible plants commonly consumed in Asia. Int. J. Food Microbiol. 80: 223-230.
- Ousman mamadou A, 2005. Étude phytochimique et de l'activité antipaludique in vivo et in vitro de *Momordica balsamina* Linn. (Cucurbitaceae). Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Bamako, Mali.
- OCDE, 2001. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques 423.
- OCDE, 2008a. Pharmacopée européenne. 6eme édition, Tome1. Pp. 178-568.
- OCDE, 2008b. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques 407.
- Amazu L, Azikiwe C, Njoku C, Osuala F, Nwosu P, Ajugwo A, Enye J, 2010. Anti-inflammatory activity of the methanolic extract of the seeds of *Carica papaya* in experimental animals. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 3 (1): 884-886
- Rasha S, Tan P, JiyauddinKhan, Li Wenji, SadiaSultan, Junainah A, 2014. Phytochemical screening and antioxidant activity of different parts from five Malaysian herbs. The Experiment 19 (2): 1336-1347.
- Madinah N, Nozmo M, Ezekiel Iliya, 2015. The protective effects of aqueous extract of *Carica papaya* seeds in paracetamol induced nephrotoxicity in male Wistar rats. African Health Sciences 15 (2): 598-605.
- Praveen K and Kumud U, 2012. Tannins are Astringent. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 1(3): 45-50.
- Bamisaye F, Ajani E, Minari J, 2013. Prospects of Ethnobotanical Uses of Pawpaw (*Carica Papaya*). Journal of Medicinal Plants Studies 1(4): 171-177.
- Vijayakumar M, Bharathidasan R, Prince L, 2015. Antimicrobial activity of *Carica papaya* L. International Journal of Arts and Science Research 2(2): 37 – 43.
- Charles A, Jemima A, Kwesi B, Priscilla K, 2016. Aqueous leaf extract of *Carica papaya* (caricaceae) linn. Causes liver injury and reduced fertility in rats. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 8(2): 261-265.
- Singh B and Dubey M, 2008. Gastroentérologie clinique et biologique. Edition Masson, France 32 : 960-978.
- Ozturk N, Lee J, Gaddameedhi S, Sancar A, 2009. Loss of cryptochrome reduces cancer risk in p 53 mutant mice. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America 106 (8): 2841-2846.
- Peirs C, 2005. Contribution à l'étude phytochimique de *Galega officinalis* L. (Fabaceae). Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur de Pharmacognosie de l'Institut National Polytechnique de Toulouse. 30p.
- Goddard C and Warnes T, 1992. Raised liver enzymes in asymptomatic patients: investigation and outcome. DigDis 10: 218-226.
- Friedman L, 1997. Elevated aminotransferase levels as an incidental finding: differential diagnosis. Gastrointestinal Diseases Today 6: 10-17
- Kamath P. 1996. Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. Mayo Clin Proc 71: 1089-1095
- Adelman R, Spangler W, Beasom F, Ishizaki G, Conzelman G, 1981. Furosemide enhancement of neltimicin nephrotoxicity in dogs. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 7(4): 431 – 440.
- Palani S, Raja R, Kumar P, Jayakumar S, 2009. Therapeutic efficacy of *Pimpinella tirupatiensis* (Apiaceae) on acetaminophen induced nephrotoxicity and oxidative stress in male albino rats. International Journal Pharm Tech.