

Evaluation des toxicités aigüe et subaiguë de l'extrait aqueux des feuilles de *Tetracera potatoria* Ex. G. Don chez les rongeurs de laboratoire

Mikolo B.¹, Etou Ossibi A.W.^{2,3*}, Miamb L.R.¹, Abena A.A.³

¹Laboratoire de Valorisation des Agroressources, Ecole Nationale Supérieure Polytechnique, Université Marien Nguabi, B.P. 69, Brazzaville, Congo

²Laboratoire de Pharmacodynamie et Physiopathologie Expérimentale, Faculté des Sciences et Techniques, Université Marien Nguabi, B.P. 69, Brazzaville, Congo

³Laboratoire de Biochimie et de Pharmacologie, Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien Nguabi, B.P. 69, Brazzaville, Congo

*Auteur correspondant : E-mail: etouarnaud@yahoo.fr

Mots clés : *Tetracera potatoria*, toxicité aigüe, paramètres biochimiques,
Key words: *Tetracera potatoria*, extract, toxicity, biochemical, hematopoietic

1 RESUME

Tetracera potatoria est une plante médicinale utilisée traditionnellement en Afrique contre quelques maladies infectieuses. La consommation exagérée des produits de cette plante, tout comme pour ceux des autres plantes, peut présenter des risques d'intoxication pour les consommateurs. Le but de ce travail a donc été d'explorer les activités toxicologiques aiguë et subaiguë de l'extrait aqueux de cette plante chez les souris et les rats en vue de garantir la sécurité des consommateurs de cette plante. L'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* récoltées dans le département de la Bouenza a été administré aux souris et rats tests et de l'eau distillée aux témoins. Les effets de cet extrait sur le comportement, l'état général, la mortalité des souris ont été observés et les paramètres biochimiques et hématologiques analysés selon les méthodes classiques. Concernant la toxicité aiguë, l'administration d'une dose unique de 5 000 mg/Kg aux souris n'a pas eu d'effets significatifs sur le comportement, la prise de poids et la prise alimentaire ainsi que sur les paramètres biochimiques et hématologiques. Concernant la toxicité subaiguë, par contre, l'administration quotidienne d'une dose de 2000 mg/kg pendant 28 jours aux rats a entraîné des modifications du poids corporel et de certains paramètres biochimiques et hématopoïétiques. Au terme de ce travail, il ressort que l'administration unique de la dose de 5000 mg/kg ne provoque pas des signes de toxicité chez la souris. En traitement subaiguë, cet extrait à 2000 mg/kg provoque une modification significative de quelques paramètres biochimiques et hématologiques chez le rat, sans avoir d'effets significatifs sur les organes nobles.

SUMMARY

Tetracera potatoria is a medicinal plant used traditionally in Africa against some infectious diseases. The excessive consumption of the products of this plant, as for those of other plants, can present risks of intoxication for the consumers. The aim of this work was therefore to explore the acute and subacute toxicological activities of the aqueous extract of mice and rats in order to guarantee the safety of users of this plant. An aqueous extract of the leaves of *T. potatoria*, harvested in the department of Bouenza, was administered to the test mice and rats

and distilled water to the controls. The effects of this extract have been analyzed. Regarding acute toxicity, the administration of a single dose of 5000 mg/Kg to mice had no significant effects on behaviour, weight gain and food intake as well as on biochemical parameters and hematopoietic. Regarding sub-acute toxicity, on the other hand, the daily administration of a dose of 2000 mg/kg for 28 days to rats resulted in changes in body weight and certain biochemical and hematopoietic parameters. This work indicates that the single administration of the 5000 mg/kg dose does not cause signs toxicity in mice. In sub-acute treatment, this extract at 2000 mg/kg causes a significant modification of some biochemical and hematological parameters in rats, without having significant effects on noble organs.

2 INTRODUCTION

Tetracera potatoria Afzel. Ex G. Don est une espèce de plante de la famille des Dilléniaceae représentée par un seul genre en Afrique, le genre *Tetracera* (Staner, 1939) et comprenant 44 espèces identifiées dont 15 en Afrique, 15 en Australie et 14 en Amérique. Les espèces du groupe *potatoria* sont purement africaines ou malgaches. En Afrique elles sont réparties de part et d'autre de l'équateur de l'Est à l'Ouest (Adjanooun and Guillaumet, 1961, Gbadamosi, 2015). Les feuilles, les écorces du tronc ainsi que les racines de l'espèce *Tetracera potatoria* sont utilisées traditionnellement contre les rhumes, les maux de dents, les maladies vénériennes et les maladies de la peau (Betti et Lejoly, 2009, Fomogne-Fodjo et al, 2014). Il existe dans la littérature des rapports des études des laboratoires qui ont confirmé les propriétés médicinales de *T. potatoria* Ex. G. Don. Des études antérieures entreprises par certains auteurs ont permis d'identifier quelques principes actifs des extraits de cette espèce. Les extraits de *T. potatoria* Ex. G. Don renferment entre autres des composés ayant des activités antioxydantes (Oyebanji et al, 2011, Adesanwo et al., 2013, Cinthia et al., 2013), anti-ulcéreuse (Adesanwo et al., 2003, Oluwole et al, 2008) et anti-ictère (Betti, and Lejoly, . 2009), anti-

drépanocytaire (Gbadamosi, 2012) antinociceptive et inflammatoire, analgésique et antipyrexique (Oyebanji et al, 2013, Oyebanji et al, 2014), antimicrobienne (Adekunle et ali., 2003, Fomogne-Fodjo et al, 2014, Fomogne-Fodjo et al, 2017). Des travaux sur d'autres espèces de *Tetracera* ont confirmé les vertus thérapeutiques des plantes de ce groupe. C'est le cas de l'activité anti-diabétique de *T. scandens* étudiée par Umar et al, (2010). Tout comme nombreuses autres plantes comestibles, *T. potatoria* peut présenter des risques pour le consommateur. C'est dans cette optique que des investigations toxicologiques ont été réalisées aussi bien sur cette espèce que sur d'autres espèces du genre *Tetracera*. A propos, les effets de l'administration sub-chronique de l'extrait de ses racines sur les paramètres hématologiques et biochimiques du rat ont été rapportés par Oyebanji et al. (2015). Il a observé une réduction du volume de cellules emballées et du nombre de globules rouges ainsi que de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate amino transférase et une diminution des protéines sériques. Parmi les autres espèces de *Tetracera* qui ont fait l'objet d'investigations toxicologiques figurent *T. akara* (Naira et al, 2017) et *T. alnifolia* (Nsonde Ntandou et al, 2017).

3 MATERIELS ET METHODES

3.1 Matériels

3.1.1 Matériel végétal : Les feuilles de *T. potatoria* Afzel Ex. G. Don ont été utilisées. Elles ont été récoltées dans le département de la Bouenza en août 2019 puis, séchées pendant trois semaines à la température ambiante ($26 \pm$

1°C) et broyées avec un mixeur à couteaux en vue d'obtenir la poudre qui a servi aux tests toxicologiques.

3.1.2 Matériel animal : Les souris albinos et le rats wistar mâles et femelles de poids respectifs compris entre 20 et 25 g, et entre 140 et 180 g

âgés de 14 ± 2 semaines ont été utilisés. Tous ces animaux ont été fournis par l'animalerie de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Marien NGOUABI de Brazzaville. Ils ont été maintenus, avec accès libre à la nourriture standard et à l'eau du robinet, dans les conditions standards (12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité à la température ambiante de $26 \pm 1^\circ\text{C}$).

3.2 Méthodes

3.2.1 Préparation de l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* Ex. G. Don : L'extrait aqueux de *T. potatoria* Ex. G. Don a été préparé par décoction de 50 g de poudre des feuilles dans un ballon en verre contenant 500 ml d'eau distillée. Le ballon a été fermé hermétiquement pendant trente (30) minutes au bout desquelles, la solution obtenue a été filtrée avec du coton hydrophile. Le filtrat ainsi recueilli a été ensuite évaporé sous pression réduite à $50-60^\circ\text{C}$. L'extrait sec obtenu a été utilisé pour les tests toxicologiques.

3.2.2. Etude de la toxicité aiguë : La ligne directrice de l'OCDE, n°423, (2001), un processus séquentiel utilisant trois animaux (souris) d'un même sexe, a été utilisée pour étudier la toxicité aiguë. Cette méthode permet de classer les substances par ordre de toxicité de façon similaire. L'expérience s'est déroulée sur une période de 14 jours. A cet effet, deux (2) lots de trois (3) souris chacun, de même sexe, ont été constitués. Chaque animal témoin a reçu par ingestion, à l'aide d'une sonde œsophagienne, 1 ml/100 g et celui du groupe test 5000 mg/kg d'extrait aqueux de feuilles de *T. potatoria* Ex. G. Don. Après administration unique du produit, les souris ont été placées dans des cages individuelles pour observations. Les symptômes macroscopiques observés comprenaient le

$$\text{LDL cholestérol} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL cholestérol} - \frac{\text{Triglycérides}}{5}$$

Ensuite, les organes (cœur, foie, rate, reins gauche et droit) ont été prélevés et observés macroscopiquement afin d'identifier des éventuelles lésions. Le poids relatif (P_r) de chaque organe a été calculé par la formule

ptosis, la pilo-érection, l'excrétion urinaire, la réaction aux stimuli externes, l'état des selles et le comportement général des animaux (agressivité, mobilité, vocalisation, convulsions,...). Elles ont été observées à $\frac{1}{2}$, 1, 2, 3 et 4 heures après administration de chaque produit (extraits et eau distillée). La mortalité a été évaluée dans les 48 heures qui ont suivi l'administration. Les souris ont été laissées en observation pendant 14 jours pour détecter l'apparition tardive des signes de toxicité. Le poids corporel ainsi que les consommations alimentaires et hydriques ont été notées tous les deux jours pendant 14 jours (OCDE, 2001).

3.2.4 Toxicité subaiguë : La méthode utilisée est celle décrite par l'OCDE, n°425, (2008). A cet effet, trois lots de cinq (5) rats femelles ont été utilisés et traités de la manière suivante : le lot 1 ou lot témoin a reçu par voie orale l'eau distillée à 0,5 mL /100 g et, les lots 2 et 3 ont reçu l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* Ex. G. Don par voie orale aux doses respectives de 500 et 2000 mg/kg. Les rats ont été traités pendant 28 jours au cours desquels, les poids corporels des animaux ont été mesurés à la fin de chaque semaine. Au 29^{ème} jour, tous les rats ont été anesthésiés et leur sang prélevé au niveau de la veine orbitale et recueilli dans les tubes secs pour des analyses biochimiques (la créatininémie, les Transaminases, les Phosphatases Alcalines, la glycémie, le cholestérol total, les triglycérides, le HDL-cholestérol) et dans les tubes à EDTA pour des examens hématologiques (taux des globules blancs, des globules rouges, les hématocrites et les hémoglobines). Le taux de LDL-cholestérol a été calculé selon la formule suivante de Friedewald *et al.*, (1972) rapportée par Umaru H.A. *et al.*, (2019).

suivante : $P_r = \frac{P_o}{P_a} \times 100$, où P_o le poids de l'organe et P_a le poids corporel, les deux en grammes.

3.2.5 Analyse statistique : Les résultats sont exprimés en moyenne \pm erreurs standard

par le logiciel Excel et la variance a été étudiée par le test "t" de Student. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

3 RESULTATS

3.1 Effets des essais d'intoxication aiguë à l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria*

Ex. G. Don sur le comportement général, le poids corporel et la prise alimentaire des souris : A la dose de 5000 mg/kg le comportement général des souris demeure normal en comparaison avec les témoins (Tableau 1). L'examen de l'évolution pondérale des souris a montré que toutes les souris ont

progressivement gagné du poids. Cependant, les souris tests ont gagné relativement moins du poids que les témoins (1 ml/100g), mais sans différence significative au seuil de 5% (Figure 1). De façon générale, les animaux traités à l'extrait (5000 mg/kg) ont consommé moins d'aliments que ceux qui ont reçu de l'eau distillée (1 mL/100g) pendant les six premiers jours (Figure 2).

Tableau 1 : Etat général des animaux après administration des produits

Paramètres	Traitements	
	ED (10 mL/kg)	EA (5000 mg/kg)
Nombre d'animaux	3	3
Mobilité	N	N
Agressivité	N	N
Etat des selles	N	N
Tremblement	A	A
Sommeil	A	A
Sensibilité à la douleur	N	N
Vomissement	A	A
Vocalisation	A	A
Pilo-érection	A	A
Ptosis	A	A
Vigilance	N	N
Nombre de morts	0	0

ED : Eau distillée ; EA : Extrait aqueux ; A : absent ; N : normal ;

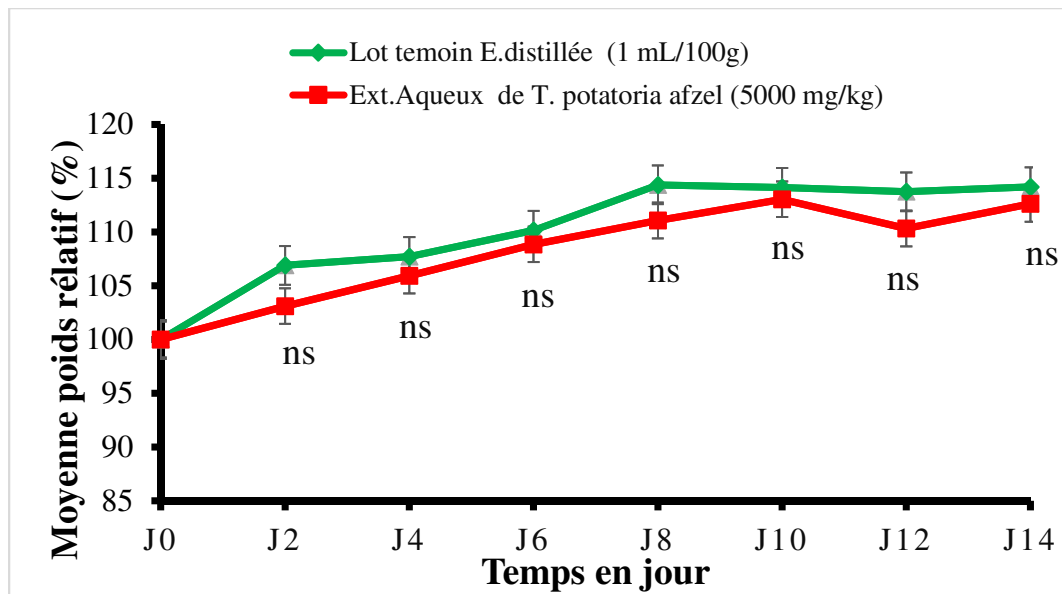


Figure 1 : Effet de l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* sur l'évolution du poids corporel chez la souris albinos.

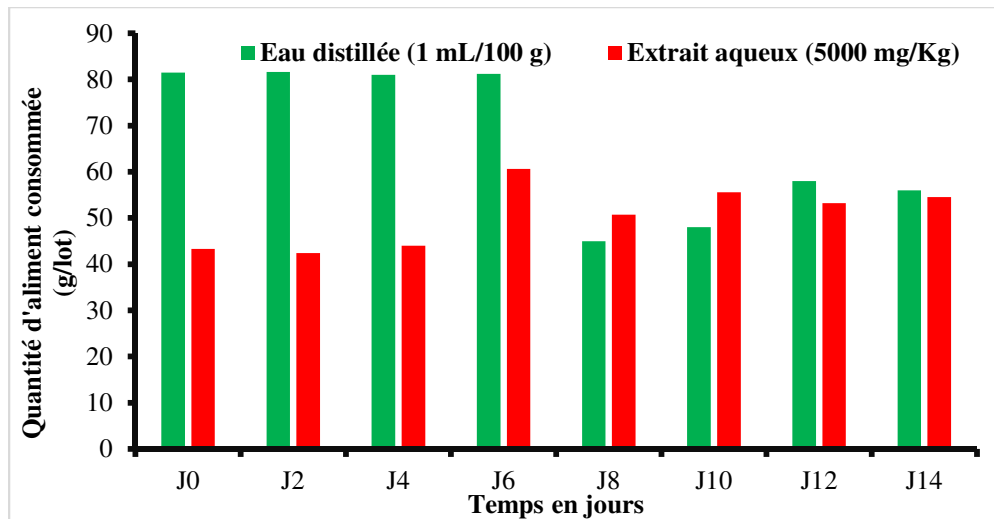


Figure 2 : Variation de la consommation alimentaire chez les souris témoins et traitées

3.2. Effets de la toxicité subaiguë de l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* Ex. G. Don sur le poids corporel, la prise alimentaire et la prise hydrique : Tous les animaux traités et témoins ont gagné du poids (Figure 3). Ce gain a été plus prononcé chez les

animaux traités à l'extrait aqueux à la dose de 2000 mg/kg que chez les témoins. L'extrait de *T. potatoria* Ex. G. Don a induit une légère augmentation de la prise alimentaire des animaux (Figure 4) et de la prise hydrique des animaux (Figure 5).

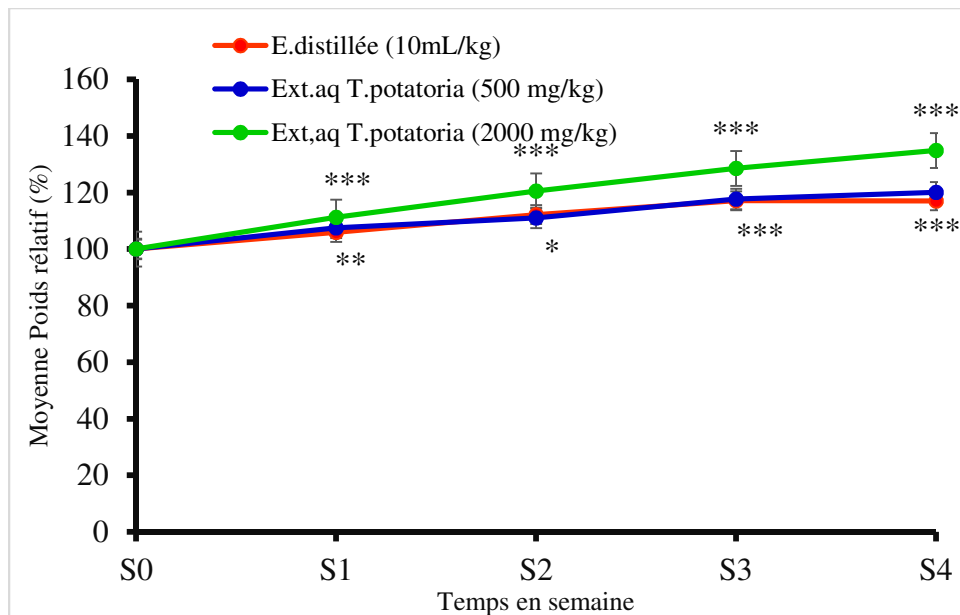


Figure 3 : Effet de l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* Ex. G. Don sur l'évolution du poids corporel chez le rat Wistar. (Les résultats sont exprimés en moyenne \pm erreur standard, $n = 5$ rats par lot. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$ différence significative).

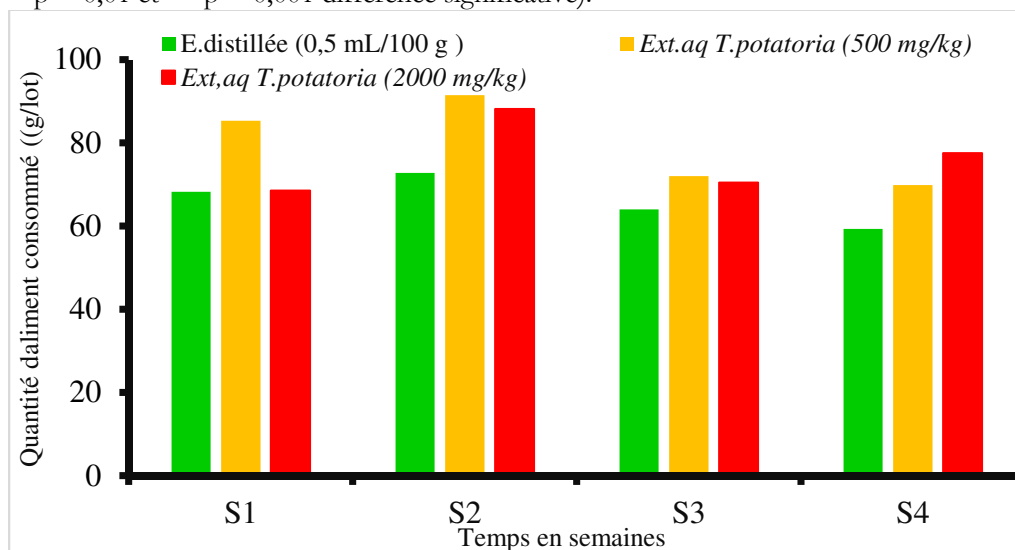


Figure 4 : Variation de la consommation alimentaire des rats témoins et traitées

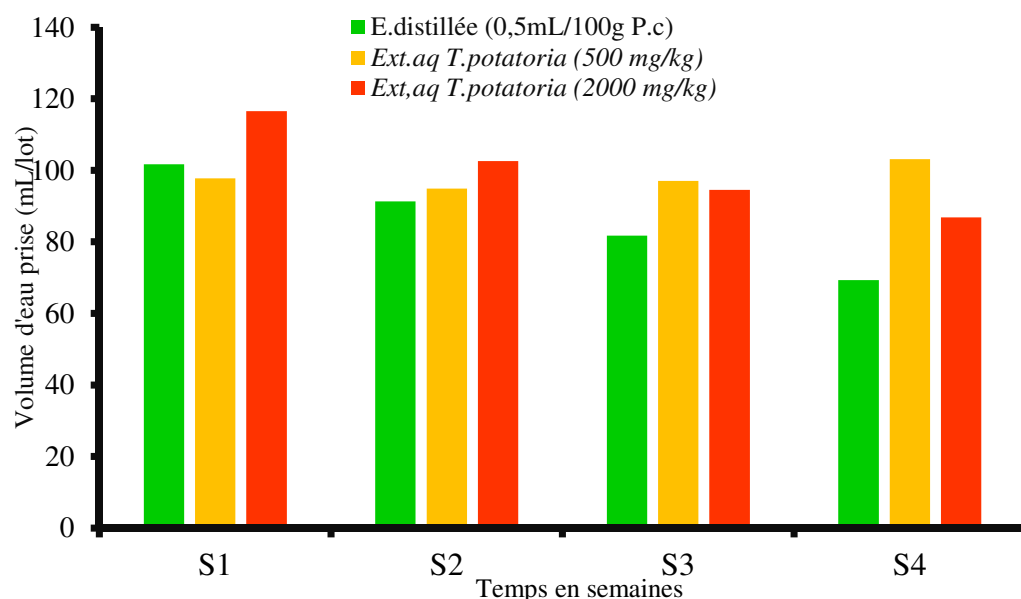


Figure 5 : Variation de la prise hydrique des rats témoins et traités.

3.3 Effet de l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* Ex. G. Don sur les organes :

Des résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 2, il ressort de ce tableau que l'extrait

aqueux de *T. potatoria* Ex. G. Don aux doses utilisées n'influence pas significativement les poids relatifs des organes nobles (cœur, foie, rate, reins).

Tableau 2 : Variation des poids relatifs des organes des animaux témoins et traités

Organe (g)	Traitements		
	Eau distillée (10 ml/kg)	Ext. Aqueux (500 mg/kg)	Ext. aqueux (2000 mg/kg)
Cœur	0,38±0,011	0,38±0,016 ^{ns}	0,36±0,012 ^{ns}
Foie	2,72±0,067	3,16±0,056 ^{ns}	2,25±0,085 ^{ns}
Rate	0,27±0,032	0,28±0,034 ^{ns}	0,22±0,021 ^{ns}
Rein droite	0,27±0,019	0,29±0,004 ^{ns}	0,22±0,004 ^{ns}
Rein gauche	0,26±0,020	0,29±0,009 ^{ns}	0,23±0,005 ^{ns}

ns = non significatif.

3.4 Effet de l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* Ex. G. Don sur les paramètres hématologiques des rats :

Les résultats obtenus (Tableau 3) ont montré, qu'à la dose de 500 mg/kg, il n'y a pas eu une variation

des taux d'hémoglobines, d'hématocrites et de globules rouges, contrairement au nombre de globules blancs qui a augmenté significativement ($p < 0,05$). Des diminutions significatives des taux d'hémoglobines, d'hématocrites ($p < 0,05$)

et des globules rouges $p < 0,01$) ont cependant été observées à la dose de 2000 mg/kg.

Tableau 3 : Variation des paramètres hématologiques des rats

Paramètres Hématologiques	Traitements		
	Eau distillée (10 ml/kg)	Extrait aqueux (500 mg/kg)	Extrait aqueux (2000 mg/kg)
Hémoglobines (g/dl)	13,52±0,480	14,56±0,258ns	9,72±1,288*
Hématocrites (%)	41,7±0,963	43,74±1,097ns	27,36±4,699*
Globules blanc ($10^3/mm^3$)	5,48±1,055	15,04±3,020*	6,22±1,383ns
Globules rouge ($10^6/mm^3$)	7,62±0,019	7,69±0,004ns	4,27±0,004**

3.5 Effet de l'extrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* sur les paramètres biochimiques des rats : xtrait aqueux des feuilles de *T. potatoria* à la dose de 500 mg/kg, a entraîné une diminution significative ($p < 0,05$) du taux de créatinine et de HDL-cholestérol

mais, n'a pas influencé significativement les taux de cholestérol total, de LDL- cholestérol, de triglycérides, des activités d'ALAT, d'ASAT, et de phosphatases alcalines à la dose de 500 mg/kg (Tableau 4).

Tableau 4 : Variation des paramètres biochimiques des animaux témoins et traités

Paramètres biochimiques	Traitements		
	E. distillée (10 mL/kg)	Ext. Aqueux (500 mg/kg)	Ext. aqueux (2000 mg/kg)
ALAT (UI/L)	119,12±33,36	95,06±33,82 ^{ns}	196,98±78,64 ^{ns}
ASAT (UI/L)	87,09±18,23	44,42±10,09 ^{ns}	144,99±20,92 ^{ns}
Créatinémie (mg/l)	12,22±0,66	9,47±0,51*	9,68±0,37*
CT (g/l)	2,40±0,02	1,65±0,004 ^{ns}	1,15±0,004**
HDL-c (g/l)	0,67±0,09	0,35±0,03*	0,23±0,08**
LDL-c (g/l)	1,57±0,30	1,18±0,05 ^{ns}	0,26±0,13*
Glycémie (g/l)	1,07±0,03	0,99±0,17 ^{ns}	0,45±0,09***
PAL (UI/L)	213,96±46,55	236,17±54,63 ^{ns}	579,09±110,55*
TG (g/l)	0,82±0,02	0,61±0,12 ^{ns}	1,54±0,13***

A la dose de 2000 mg/kg, on a observé une augmentation significative des activités de phosphatase alcaline et du taux de triglycérides. Dans la même condition, les taux d'hémoglobines et les activités d'ALAT et

d'ASAT n'ont pas significativement varié. Toujours à la dose de 2000 mg/kg la glycémie et les taux de créatinémie, de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol ont diminué significativement.

4 DISCUSSION ET CONCLUSION

Au terme de ce travail, il ressort que l'extrait aqueux des feuilles de *Tetrcera potatoria* Ex. G. Don a exercé ou pas des effets significatifs sur des caractéristiques comportementales, physiques, hématopoïétiques et biochimiques des souris et rats. Les résultats des tests de de

toxicité aiguë ont montré que, l'extrait aqueux de *T. potatoria* ne modifie pas le comportement général et ne provoque pas la mort des souris jusqu'à la dose de 5000 mg/kg. Ces résultats laissent penser que cet extrait n'est pas toxique et est bien toléré chez les souris. La dose létale

de l'extrait aqueux de cette plante se situerait donc à des doses supérieures à 5000 mg/kg. Cette importante limite de DL₅₀ indiquerait une large marge de sécurité de consommation de cette plante, contrairement à d'autres plantes tels que *Combretum latifolium* Blume de DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg et *Rauwolfia obscura* K. Schum avec une DL₅₀ = 3300 mg /kg (Ondele et al., 2015a). Selon le système de classification globalement harmonisé (SGH), l'extrait aqueux de *Tetracera potatoria* serait classé dans la catégorie 5 des substances à toxicité aiguë relativement faible (OCDE, 2001). De nombreuses études ont montré des résultats similaires avec d'autres extraits de plantes (Ondele et al., 2015b ; Mba Akue, 2017). Les tests de toxicité subaiguë ont permis d'observer, à la dose maximale de 2000 mg/kg des augmentations significatives du poids corporel, du taux de globules blancs, des activités de la phosphatase alcaline et du taux de triglycérides. L'augmentation du poids corporel des rats pourrait s'expliquer par une importante consommation alimentaire (Nwozo Sarah Onyenibe1, 2015). On sait que les taux élevés de phosphatase alcaline sériques sont associés au risque de maladie coronarienne et de mortalité totale (Fan et al., 2017) tout comme les triglycérides (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration., 2004). Cet extrait provoque des diminutions des taux d'hémoglobines, d'hématocrites ($p < 0,05$) et des globules rouges. Ces résultats laissent supposer que cet extrait pourrait provoquer l'anémie en administration subchronique. De ce fait, l'extrait aqueux de *T. potatoria* serait à déconseiller chez les personnes

5 REMERCIEMENTS

A monsieur le Responsable du Laboratoire de Biochimie du Centre de Santé Intégré de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (C.N.S.S) où

des maladies anémiques tels que le paludisme, la drépanocytose, le diabète,... (Mandar, 2011). De même, l'extrait aqueux de *T. potatoria* provoque une diminution de la glycémie et des taux de créatinémie, de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol. La diminution de ces trois paramètres biochimiques laisse suggérer que cet extrait pourrait réduire les risques d'obésité, de maladies cardiovasculaires et d'atteinte rénale (Manninen et al., 1992, Wannamethee et al., 1997). Des effets similaires ont été obtenus avec d'autres extraits de plantes ; c'est le cas de *Monodora myristica* (Nwozo, 2015), de *Cassipourea congoensis* (Umaru, 2019). L'extrait étudié n'a pas exercé des effets significatifs sur les autres paramètres. La diminution du taux de LDL-cholestérol est une bonne indication de protection contre les facteurs de risque de développement d'athéroscléroses et donc des maladies cardio-vasculaires contrairement à son augmentation (Gertz, 2006). Des résultats similaires ont été rapportés par Oyebanji et al. (2015) qui ont travaillé sur les extraits méthanoliques des racines de *Tetracera potatoria* à des doses variables pendant 28 jours. Naira et al., (2017) par contre, n'ont pas observé des variations significatives des paramètres toxicologiques de l'extrait éthanolique des racines de *Tetracera akara*. Nsonde Ntandou et al., (2017), qui ont étudié la toxicité de l'extrait aqueux des feuilles de *Tetracera alnifolia*, ont révélé qu'à la dose de 2 000 mg/kg, les rats testés présentaient des signes de dyspnée et une déficience motrice.

ont été effectuées les analyses hématologiques et biochimiques.

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adekunle, A. A., Duru, C., and Odufuwa, O. M. (2003). Antifungal activity and phytochemical screening of the crude extracts of *Khaya ivorensis* Juss (Meliaceae) and *T. potatoria* L. (Dilleniaceae). *South African Journal of Botany*, 69(4) : 568-571.
- Adesanwo, J. K., Ekundayo, O., Oluwole, F. S., Olajide, O. A., Van Den Berge, A. J. J., and Findlay, J. A. (2003). The effect of *T. potatoria* and its constituent betulinic acid on gastric acid secretion and experimentally-induced gastric

- ulceration. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 18(1) : 21-26.
- Adesanwo, J. K., Makinde, O. O., and Obafemi, C. A. (2013). Phytochemical analysis and antioxidant activity of methanol extract and betulinic acid isolated from the roots of *T. potatoria*. *Journal of Pharmacy Research*, 6(9) : 903-907.
- Adjanohoun, E., and Guillaumet, J. L. (1961). Etude botanique entre Bas-Sassandra et Bas-Cavally. *ORSTOM, Adiopodoumé. Côte d'Ivoire*.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. (2004). Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation*, 110(17) : 2678-2686.
- Betti, J. L., et Lejoly, J. (2009). Contribution to the knowledge of medicinal plants of the Dja Biosphere Reserve, Cameroon : Plants used for treating jaundice. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(12) : 1056-1065
- Cinthia, C. D., Lemos, R. P. L., and Conserva, L. M. (2013). Chemical constituents, larvicidal effects and radical scavenging activity of *T. breyniana* Schltld. (Dilleniaceae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(9) : 14.
- Fan, Y., Jin, X., Jiang, M., and Fang, N. (2017). Elevated serum alkaline phosphatase and cardiovascular or all-cause mortality risk in dialysis patients: *A meta-analysis. Scientific reports*, 7(1) : 1-8.
- Fomogne-Fodjo, M. C. Y., Ndinteh, D. T., Olivier, D. K., Kempgens, P., Van Vuuren, S., and Krause, R. W. M. (2017). Secondary metabolites from *T. potatoria* stem bark with anti-mycobacterial activity. *Journal of ethnopharmacology*, 195 : 238-245.
- Fomogne-Fodjo, M. C. Y., Van Vuuren, S., Ndinteh, D. T., Krause, R. W. M., and Olivier, D. K. (2014). Antibacterial activities of plants from Central Africa used traditionally by the *Bakola pygmies* for treating respiratory and tuberculosis-related symptoms. *Journal of ethnopharmacology*, 155(1) : 123-131.
- Friewald, W.T., Levy R.I. and Fredrickson D.S. (1972). Estimation of the Concentration of Low Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma without the use of Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18 : 499-502.
- Gbadamosi, I. T. (2015). An Inventory of ethnobotanicals used in the management of sickle cell disease in Oyo State, Nigeria. *Botany Research International*, 8 : 65-72.
- Gbadamosi, I. T., Adeyemi, S. B., Adeyemi, A. A., and Moody, J. O. (2012). In vitro antisickling activities of two indigenous plant recipes in Ibadan, Nigeria. *International Journal of Phytomedicine*, 4(2) : 205.
- Gertz G.S. et Reardon C.A. (2006). Diet and murine atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis Vascular Biol.*, 26 : 242-249.
- Kubitzki, K. (1970). Die Gattung *T.* (Dilleniaceae). *Mitt. Bot. Staatssamml. München*, 8 : 1-98.
- Mandar Z., Uma A.B., Somani R.S. Yegnanarayan R., Karuna A.T. (2011). Effects of treatment with *Achyranthes aspera* (Agadha) ethanol extract on various hematological and biochemical parameters in alloxan induced diabetic rats. *IJPFR*, 1(1) : 42-52.
- Manninen, V., Tenkanen, L., Koskinen, P., Huttunen, J. K., Mänttari, M., Heinonen, O. P., and Frick, M. H. (1992). Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*, 85(1) : 37-45.
- Mba Akue R., Bikanga R., Etou Ossibi A.W., Nkounkou Loumpangou C. et Ouamba J.M. (2017). Phytochemical screening, acute toxicity and cardiovascular effects of water extract of *Hallea ledermannii* (k. Krause) Verdc (Rubiaceae), medicinal

- plant from Gabon. *Int. J. Adv. Res.* 5(3) : 1055-1063
- Naira R.R., Sujaa S.R., Aneeshkumara A.L., Vilasha V., Kumar B.B., Rajasekharana S., and Latha P.G. (2017). Evaluation of acute and sub-acute oral toxicity of ethanolic root extract of *T. akara* (Burm. f.) Merr., an ethnomedicinal plant used by the Kani tribe of Kerala. *Journal of Traditional and Folk Practices*, 5(2) : 71-85.
- Nsonde Ntandou GF, Boumba L.S, Gouollaly T., Makambila M.C., Ouamba J.M., Abena A.A., (2017). Acute toxicity, anti-inflammatory and analgesic effects of aqueous extract of *T. alnifolia* Willd.(Dilleniaceae). *Research Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 1 : 2
- Nwozo S.O., Kasumu T.F. et Oyinloye B.E. (2015). African Nutmeg (*Monodora Myristica*) Lowers Cholesterol and Modulates Lipid Peroxidation in Experimentally Induced Hypercholesterolemic Male Wistar Rats. *International journal of Biomedical science*, 11 (2) : 86-92
- OECD. (2008). Acute oral toxicity: Up and down procedure, Guideline for the Testing of Chemicals 425 OECD ; 1–2.
- OCDE. (2001). Toxicité orale aiguë-Méthode par classe de toxicité aiguë. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, OCDE, 423, 14 p.
- Oluwole, F. S., Ayo, J. A., Omoloso, B. O., Emikpe, B. O., and Adesanwo, J. K. (2008). Methanolic extract of *T. potatoria*, an antiulcer agent increases gastric mucus secretion and endogenous antioxidants. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 23(1-2).
- Ondele R., Etou Ossibi A.W., Bassoueka D.J., Peneme B.M.L., Elion Itou R.D.G., (2015). Toxicité aiguë et effet aphrodisiaque de l'extrait aqueux de *Rauwolfia obscura* K. Schum (Apocynaceae). *Afrique Science*, 11 (3) : 172 - 180
- Ondele R., Etou Ossibi A.W., Peneme B.M.L., Elion Itou R.D.G., Moranbandza C.J., Nsonde Ntandou G.F., Binimbi Massengo A., Abena A.A. (2015). Study potentialities aphrodisiac of the peels of *Buchholzia coriacea* Engl. (Caparidaceae) at the male mice. *World J. Pharm. Sci.*, 3(12) : 2380-2387
- Oyebanji B.O., Oridupa O.A., Ajibade T.O., et Saba A.B. (2015). Effect of Sub-Chronic Administration of *T. potatoria* Roots Extract and Betulinic Acid from the Plant on Haematology and Serum Biochemistry of Wistar Rats. *Nigerian Veterinary Journal*, 36(1): 1144-1153.
- Oyebanji B.O., Saba A.B., et Oridupa O.A. (2013). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of methanol root extract of *T. potatoria*. *African Journal of Biomedical Research*, 16(3): 199-204.
- Oyebanji B.O., Saba A.B., et Oridupa O.A. (2014). Studies on the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of betulinic acid derived from *T. potatoria*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(1): 30-33.
- Oyebanji O.B., et Saba A.B. (2011). Phytochemistry and *in vitro* anti-oxidant activities of *Stellaria media*, *Cajanus cajan* and *T. potatoria* methanolic extracts. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(30): 6622-6627.
- Staner P. (1939). Revision des espèces congolaises du genre *T.L.* *Bulletin du Jardin botanique de l'Etat, Bruxelles/Bulletin van den Rijksplantentuin, Brussel*, 295-305.
- Umar A., Ahmed Q.U., Muhammad B.Y., Dogarai B.B. S., et Soad S.Z.B.M. (2010). Anti-hyperglycemic activity of the leaves of *T. scandens* Linn. Merr. (Dilleniaceae) in alloxan induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(1), 140-145.
- Umaru H.A., Samson E. et Dahiru D. (2019). Antioxidant and antihyperlipidaemic activities of methanolic extract of *Cassipourea congoensis* fruit in triton x-100



induced hyperlipidaemic rats. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8(9): 1-19
Wannamethee S.G., Shaper A.G. et Perry I.J. (1997). Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke*, 28(3): 557-563