

EFFETS HYPOGLYCEMIQUE ET ANTI-HYPERGLYCEMIQUE DE L'EXTRAIT ETHANOLIQUE 70 % DE RACINES DE *RAUVOLFIA VOMITORIA* AFZEL (APOCYNACEAE)

Leatitia Akouah Richmonde N'doua

Laboratoire de Physiologie Animale, Pharmacologie et Pharmacopée,
UFR des Sciences de la Nature, Université Nangui Abrogoua,
Abidjan, Côte d'Ivoire

Kouakou Jean Claude Abo

Laboratoire de Physiologie Animale, UFR Biosciences,
Université Félix Houphouët-Boigny Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire

Serge Aoussi

Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire

Moussa Gbogbo

Angoue Paul Yapo

Etienne Ehouan Ehile

Laboratoire de Physiologie Animale, Pharmacologie et Pharmacopée,
UFR des Sciences de la Nature, Université Nangui Abrogoua,
Abidjan, Côte d'Ivoire

Abstract

Rauwolfia vomitoria Afzel. (Apocynaceae) is a plant used in traditional medicine in the Ivory Coast for the treatment of several illnesses such as malaria, diarrhea, rheumatism, high blood pressure, and diabetes. This study aims to determine the level of toxicity of a 70 % ethanol extract of the root of that plant (HARv) and to evaluate its hypoglycemic and anti-hyperglycemic activities. It occurs that HARv shows no toxicity when administered orally to rats up to a concentration of 5000 mg/kg of body weight. However, doses of 500, 700 and 1000 mg/kg of body weight lead to hypoglycemia when HARv is administered via the oral route. Similar to the effect of glibenclamide (in a concentration of 10 mg/kg of body weight), concentrations of 700 and 1000 mg/kg of body weight of HARv significantly reduce hyperglycemia induced by the administration of 4 g/kg of body weight of glucose. The presence of saponins, flavonoids, and tannoids in the

extract may cause the observed hypoglycemic and anti-hyperglycemic effects. We infer from this study that 70 % ethanol extract of the roots of *Rauwolfia vomitoria* is not toxic when administered orally to rats. In addition, HARv shows hypoglycemic and anti-hyperglycemic effects, explaining its use in traditional medicine for the treatment of diabetes.

Keywords: *Rauwolfia vomitoria*, diabetes mellitus, hypoglycemia, anti-hyperglycemia, glibenclamide

Résumé

Rauwolfia vomitoria Afzel. (Apocynaceae) est une plante utilisée en médecine traditionnelle en Côte d'Ivoire pour le traitement de plusieurs affections telles que le paludisme, la diarrhée, le rhumatisme, l'hypertension artérielle et le diabète. Cette étude vise à déterminer la toxicité aigüe d'un extrait éthanolique 70 % de racine de cette plante (HARv) et à évaluer son activité hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant. Il apparaît que HARv, administré par voie orale, jusqu'à la dose de 5000 mg/kg de poids corporel, est non toxique chez des rats. Administré par voie orale aux doses de 500, 700 et 1000 mg/kg de poids corporel, HARv induit une hypoglycémie dose-dépendante. Les doses de 700 et 1000 mg/kg de poids corporel réduisent significativement, tout comme le glibenclamide (10 mg/kg de poids corporel), l'hyperglycémie provoquée par l'administration *per os* de glucose à la dose de 4 g/kg de poids corporel. La présence de saponines, de flavonoïdes et de tanins catéchiques dans cet extrait pourrait être responsable de ses effets hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant.

Cette étude révèle donc que l'extrait éthanolique 70 % de racines de *Rauwolfia vomitoria* est non toxique par voie orale et présente un bon potentiel hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant, ce qui justifie son utilisation en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète.

Mots clés : *Rauwolfia vomitoria*, diabète sucré, hypoglycémie, anti-hyperglycémie, glibenclamide

INTRODUCTION

La médecine traditionnelle demeure depuis toujours pour les pays en voie de développement et surtout pour les pays africains le moyen le plus sollicité pour soulager ou guérir les malades. Les thérapies de cette médecine traditionnelle englobent les thérapies médicamenteuses qui impliquent l'usage des médicaments à base de plantes, d'animaux et/ou de minéraux. L'usage des médicaments à base de plantes est très répandu et revêt d'une importance sanitaire et économique croissante. Les remèdes à base de plantes sont sollicités pour le traitement de plusieurs pathologies, notamment

le diabète sucré qui est la plus fréquente des maladies endocriniennes. Il touche environ 5 % de la population mondiale qui compte environ 347 millions de diabétiques (**Danaei et al., 2011**). L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7^{ème} cause de décès dans le monde (**OMS, 2011**).

En Côte d'Ivoire, plusieurs plantes utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète ont été répertoriées. C'est le cas de *Rauvolfia vomitoria* Afzel. (Apocynaceae).

C'est un arbre de taille moyenne, présent depuis le Sénégal jusqu'en Ouganda et en Tanzanie, et vers le sud jusqu'en République Démocratique du Congo et en Angola. Il est cultivé dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales. Il est utilisé couramment pour le traitement de la diarrhée, du rhumatisme, de l'hypertension artérielle, la fièvre, la gale, les hémorroïdes etc... L'écorce de la tige, les feuilles en décoction et le latex des jeunes rameaux s'utilisent couramment comme purgatif ou émétique (**Schmelzer & Gurib-fakim, 2008**).

Plusieurs travaux ont été menés sur différents extraits des feuilles ou des racines de *Rauvolfia vomitoria*. Des études ont permis de déterminer une activité anticonvulsive de l'extrait aqueux de feuilles de *Rauvolfia vomitoria* chez des souris (**Amole et al., 2009**). L'effet antiplasmodial a été évalué in vitro sur la souche chloroquino-résistante FcB1 du *Plasmodium falciparum*. En effet, l'extrait éthanolique de l'écorce de racine de *Rauvolfia vomitoria* a une bonne activité avec $IC_{50} = 2,5 \pm 1,0 \mu\text{g/ml}$ (**Zihiri et al., 2005**). Les travaux de **Badila et al. (2007)** ont révélé que l'extrait aqueux des feuilles de *Rauvolfia vomitoria* serait dépourvu de substances à effet antidiabétiques. L'extrait aqueux des feuilles de jeunes tiges de *Rauvolfia vomitoria* et du fruit de *Citrus aurantium* induit la lipolyse, réduit l'accumulation de lipides dans les tissus chez des souris rendus diabétiques et normalise la glycémie (**Campbell et al., 2006**).

Le but de cette étude est de déterminer la toxicité aiguë d'un extrait éthanolique 70 % de racines dépourvues d'écorce de *Rauvolfia vomitoria* et d'évaluer son activité sur la glycémie de rats normoglycémiques et de rats soumis au test de tolérance au glucose.

MATERIEL ET METHODES

Matériel végétal

Il est constitué de bottes de racines de *Rauvolfia vomitoria* Afzel. (Apocynaceae) obtenues sur les marchés de plantes médicinales à Abidjan. Cette plante a été identifiée au Centre National de Floristique de l'Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire).

Matériel animal

Des rats blancs, *Rattus norvegicus* (Muridae) sont utilisés pour les études sur la glycémie. Leur masse varie entre 120 et 150 g. Des souris de l'espèce *Mus musculus* (Muridae) ont été utilisées pour réaliser la toxicité aigüe. Leur masse varie entre 20 et 25 g. Ils sont élevés à l'animalerie du laboratoire de physiologie animale, pharmacologie et pharmacopée de l'UFR des Sciences de la Nature de l'Université Nangui Abrogoua (Abidjan, Côte d'Ivoire), à 25 °C, et sous la lumière le jour et l'obscurité la nuit. Ils sont nourris à l'aliment fourni par la société IVOGRAIN® d'Abidjan, Côte d'Ivoire, et ont un accès libre à l'eau.

Préparation de l'extrait éthanolique 70 % de *Rauvolfia vomitoria*

Les racines de *Rauvolfia vomitoria* sont débarrassées de leurs écorces puis séchées à température ambiante. Elles sont ensuite pulvérisées à l'aide d'un broyeur afin d'obtenir une poudre fine.

L'extrait éthanolique 70 % est obtenu par macération de 200 g de cette poudre dans 2 litres d'éthanol à 70 % pendant 24 heures à l'aide d'un agitateur magnétique (Guede-Guina *et al.*, 1993). La solution obtenue est filtrée trois fois sur du coton hydrophile et du papier filtre Wattman N°1, puis séchée à l'étuve à 40 °C. La poudre obtenue constitue l'extrait éthanolique 70 % de *Rauvolfia vomitoria* (HARv).

Etude de la toxicité aigüe chez la souris par voie orale

Cinquantes souris pesant entre 20 et 25 g ont été regroupés en 10 lots de 5 souris. L'extrait éthanolique 70 % de racines de *R. vomitoria* est administré par voie orale (dose unique par groupe) à des doses de 5, 50, 100, 300, 1000, 2000, 3000, 4000 et 5000 mg/kg de poids corporel (PC). Le lot de control reçoit de l'eau distillée (10 ml/kg de PC). Le nombre de souris mortes est comptabilisé 48 heures après l'administration de la substance. Cette étude toxicologique a été réalisée 3 fois.

Etude de l'activité de l'extrait éthanolique 70 % de racines de *Rauvolfia vomitoria* (HARv) sur la glycémie de rat

La glycémie des rats est mesurée à l'aide d'un glucomètre de marque Accu-Chek Active et des bandelettes réactives. Dans cette étude, les rats sont mis à jeun pendant 12 heures avant les expériences. Les substances leur sont administrées par voie orale.

Effets dose-réponse de HARv sur la glycémie de rats normoglycémiques

Pour cette étude, 25 rats sont utilisés. Ils sont repartis en 5 lots de 5 rats.

- Lot 1 : rats témoins normoglycémiques qui reçoivent de l'eau distillée (10 ml/kg PC).
- Lot 2 : rats traités avec HARv à la dose de 500 mg/kg de PC.
- Lot 3 : rats traités avec HARv à la dose de 700 mg/kg de PC.
- Lot 4 : rats traités avec HARv à la dose de 1000 mg/kg de PC.
- Lot 5 : rats traités avec le glibenclamide (substance de référence) à la dose de 10 mg/kg de PC.

La glycémie est d'abord déterminée juste avant les traitements ; c'est la glycémie initiale (t_0). Après le traitement des animaux, la glycémie est mesurée toutes les 30 minutes, pendant 2 heures, et le pourcentage de variation de la glycémie par rapport à la glycémie initiale est calculé.

Effets dose-réponse de HARv lors du test de tolérance au glucose Mesure de la glycémie chez les rats prétraités

L'hyperglycémie est provoquée par l'administration par voie orale de glucose aux rats à la dose de 4 g/kg de poids corporel. Pour cette étude, 30 rats sont repartis en 6 lots de 5 rats.

- Lot 1 : rats contrôles négatifs recevant de l'eau distillée (10 ml/kg de PC) uniquement.
- Lot 2 : rats contrôles positifs recevant de l'eau distillée (10 ml/kg de PC), et 30 minutes après, 4 g/kg de PC de glucose.
- Lot 3 : rats recevant 500 mg/kg de PC de HARv, puis 4 g/kg de PC de glucose 30 minutes après.
- Lot 4 : rats recevant 700 mg/kg de PC HARv, puis 4 g/kg de PC de glucose 30 minutes après.
- Lot 5 : rats recevant 1000 mg/kg de PC de HARv, puis 4 g/kg de PC de glucose 30 minutes après.
- Lot 6 : rats recevant le glibenclamide (10 mg/kg de PC), puis 4 g/kg de PC de glucose 30 minutes après.

La glycémie des rats de chaque lot est mesurée juste avant l'administration des substances ou de l'eau distillée puis, après le traitement, à des intervalles de 30 minutes, pendant 2 heures et 30 minutes. Le pourcentage d'induction de l'hyperglycémie et le pourcentage de réduction de l'hyperglycémie provoquée sont ensuite calculés.

Mesure de la glycémie chez les rats post-traités

L'échantillonnage est le même que pour les rats prétraités. Cependant, dans cette série d'expérience, les différents lots de rats reçoivent les doses tests de HARv (500, 700 et 1000 mg/kg de PC) ou de glibenclamide (10 mg/kg de PC) 30 minutes après l'induction de l'hyperglycémie par administration *per os* 4 g/kg de PC de glucose. La glycémie des rats de chaque lot est mesurée juste avant l'administration du

glucose et, par la suite, à des intervalles de 30 minutes, pendant 2 heures et 30 minutes. Le pourcentage d'induction de l'hyperglycémie et le pourcentage de réduction de l'hyperglycémie provoquée sont également calculés.

Criblage phytochimique

Le criblage est réalisé par la technique de la chromatographie sur couche mince (CCM). Dix (10) μL de HARv ont été développés sur des plaques chromatographiques (feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 d'une épaisseur de 0,2 mm, Merk).

Après séchage, les chromatogrammes sont révélés avec des réactifs appropriés et observés soit dans la lumière visible, soit sous lumière UV à 254 nm ou 366 nm (**Wagner & Blatt, 2001**).

Méthodes d'analyse statistique et de tracée des graphiques

L'analyse des données est faite grâce au logiciel GraphPad InStat (San Diego CA USA). Les résultats sont donnés sous forme de moyenne suivie de l'erreur standard sur la moyenne ($M \pm \text{ESM}$). La différence entre deux valeurs est déterminée par le test de Student-Newman-Keuls et est considérée comme significative pour $p < 0,05$. Le logiciel GraphPad Prism (San Diego CA USA) est utilisé pour tracer les graphiques.

Resultats

Toxicité aigüe de l'extrait éthanolique 70 % de *Rauwolfia vomitoria* (HARv) administré par voie orale à des souris

Les doses de HARv inférieures ou égales à 5000 mg/kg de PC n'entraînent aucune mortalité chez les souris traitées.

Effets de l'extrait éthanolique 70 % de *Rauwolfia vomitoria* sur la glycémie de rats normoglycémiques et de rats hyperglycémiques

Effets de HARv et du glibenclamide sur la glycémie de rats normoglycémiques

La figure 1 présente les variations de la glycémie des rats suite à l'administration orale de différentes doses de HARv, du glibenclamide (lots tests) ou de l'eau distillée (lot témoin).

La glycémie des rats témoins n'ayant reçu que de l'eau distillée ne varie pas significativement ($p > 0,05$) pendant toute la durée de cette étude (2 heures). Elle demeure à $0,98 \pm 0,09$ g/L.

HARv, à la dose de 500 mg/kg de PC, n'a pas d'effet significatif ($p > 0,05$) sur la glycémie des animaux traités. Par contre, aux doses de 700 mg/kg de PC et 1000 mg/kg de PC, HARv induit une diminution dose dépendante de la glycémie des rats traités. Cette hypoglycémie est

significative 60 min après les traitements avec les doses de HARv de 700 mg/kg de PC ($p < 0,01$) et 1000 mg/kg de PC ($p < 0,001$), et augmente progressivement tout le temps de l'expérience. Deux (2) heures après l'administration de cette substance, les hypoglycémies atteignent $0,21 \pm 0,06$ g/L et $0,27 \pm 0,04$ g/L pour les doses respectives de HARv de 700 mg/kg de PC et 1000 mg/kg de PC ; soit $21,21 \pm 3 \%$ et $27,27 \pm 4 \%$ de réductions de la glycémie.

Le glibenclamide (substance de référence), à la dose de 10 mg/kg de PC, entraîne également une diminution de la glycémie des rats traités. Cette hypoglycémie est significative ($p < 0,001$) 60 min après l'administration du glibenclamide et augmente durant tout le temps de l'expérimentation. La réduction de la glycémie est de $0,32 \pm 0,04$ g/L, 2 heures après son administration.

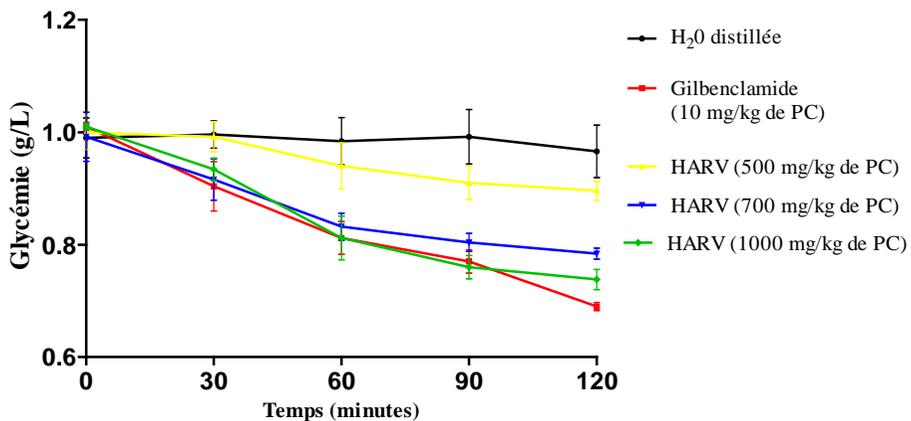


Figure 1 : effets dose-réponse de l'extrait éthanolique 70 % de *Rauwolfia vomitoria* et du glibenclamide sur la glycémie de rats normoglycémiques

Effets de HARv et du glibenclamide sur l'hyperglycémie induite par le glucose chez le rat

L'administration par voie orale du glucose à la dose de 4 g/kg de PC entraîne une hyperglycémie chez les rats post-traités ou non avec HARv ou le glibenclamide. Le pic d'hyperglycémie, qui est de $0,53 \pm 0,04$ g/L, survient 30 minutes après le gavage. Par la suite, cette hyperglycémie diminue progressivement jusqu'au retour à la glycémie initiale. La réduction de l'hyperglycémie et le temps mis pour le retour à la valeur initiale de la glycémie sont variables selon que les animaux ont été post-traités ou non avec HARv ou le glibenclamide.

Chez les rats qui reçoivent uniquement le glucose (4 g/kg de PC), il apparaît, 30 minutes après, une hyperglycémie maximale de 0,52 g/L. Par la suite, cette hyperglycémie diminue progressivement et la glycémie initiale est retrouvée environ 2 heures 30 minutes après l'administration du glucose.

HARv, à la dose de 500 mg/kg de PC, administré 30 min après l’administration orale du glucose aux animaux, n’a pas d’effet significatif ($p > 0,05$) sur l’hyperglycémie (0,54 g/L) induite par cette dernière substance. Par contre, lorsque l’administration du glucose est suivie, 30 minutes après, de HARv aux doses de 700 mg/kg de PC et 1000 mg/kg de PC, l’hyperglycémie induite par le glucose est réduite de façon dose-dépendante avec le temps (tableau 1) et le retour à la glycémie initiale survient après respectivement 2 heures 20 minutes et 2 heures. Par la suite, il apparait des hypoglycémies de 0,12 g/L et 0,15 g/L respectivement.

Le glibenclamide (10 mg/kg de PC), administré 30 min après l’administration du glucose, entraîne dans le temps une réduction plus importante de l’hyperglycémie induite, et le retour à la glycémie initiale apparait après 1 heure 40 minutes. Il survient ensuite une hypoglycémie de 0,29 g/L.

Tableau 1 : réduction de l’hyperglycémie induite par le glucose chez des rats post-traités avec HARv ou le glibenclamide

		Temps après l’administration du glucose (min)					
		30	60	90	120	150	180
Pourcentage de réduction de l’hyperglycémie induite par le glucose (4 g/kg de PC)	Témoin hyperglycémique	0	19,23	30,38	67,31	98,08	100
	HARv (500 mg/kg de PC)	0	14,93	34,33	74,63	97,39	104,48
	HARv (700 mg/kg de PC)	0	31,03	56,32	88,50	105,74	122,99
	HARv (1000 mg/kg de PC)	0	33,21	63,57	93,93	119,73	128,08
	Glibenclamide (10 mg/kg de PC)	0	40,23	86,97	122,22	146,36	155,94

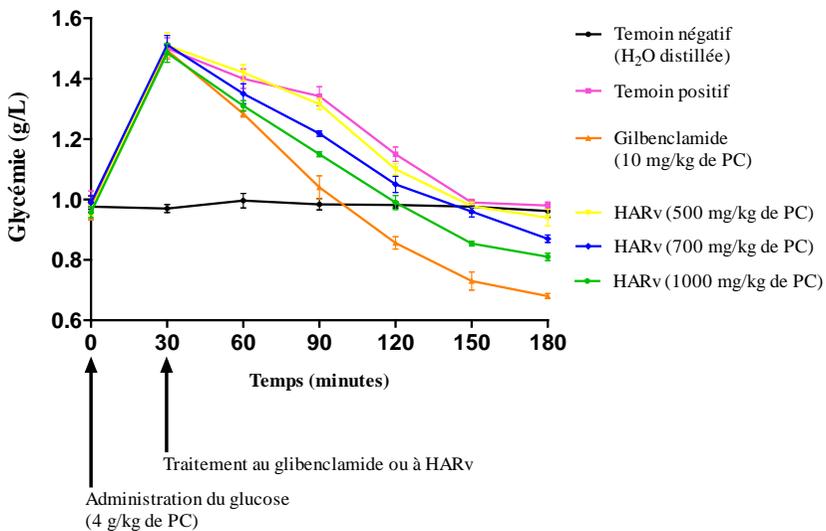


Figure 2 : évolution en fonction du temps de la glycémie chez des rats hyperglycémiques post-traités avec HARv ou le glibenclamide

Variation de la glycémie chez des rat hyperglycémiques prétraités avec HARv ou le glibenclamide

Dans cette série d'expériences, l'administration ou non du glibenclamide à 10 mg/kg de PC ou des différentes doses de HARv (500, 700 et 1000 mg/kg de PC), 30 min après, ne modifie pas significativement ($p > 0,05$) la glycémie des animaux prétraités. En ce moment, l'administration du glucose à la dose de 4 g/kg de PC entraîne des augmentations significatives ($p < 0,01$) de la glycémie chez tous les animaux prétraités ou pas. Le pic d'hyperglycémie, apparaissant 30 minutes après cette administration du glucose, est variable selon que les rats ont été prétraités ou pas avec HARv ou le glibenclamide.

Chez les rats qui reçoivent l'eau distillée (témoin positif), le glucose administré entraîne une augmentation de la glycémie, avec un pic d'hyperglycémie qui est de l'ordre de 0,52 g/L. Par la suite, l'hyperglycémie est progressivement réduite et la glycémie basale est retrouvée 2 heures 30 min après l'administration du glucose.

HARv, à la dose de 500 mg/kg de PC, n'a pas d'effets significatifs ($p > 0,05$) sur l'hyperglycémie induite par le glucose à 4 g/kg de PC. En effet, chez les rats qui reçoivent HARv à la dose de 500 mg/kg, l'hyperglycémie qui apparait 30 minutes après l'administration du glucose est de 0,48 g/L, et le retour à la glycémie initiale survient après 2 heures 20 minutes. Par contre, les doses de HARv de 700 mg/kg de PC et 1000 mg/kg de PC réduisent de façon dose dépendante l'hyperglycémie induite par une administration ultérieure de 4 g/kg de PC de glucose. Dans ce cas, les pics d'hyperglycémie qui apparaissent 30 minutes après l'administration du glucose sont respectivement de 0,41 g/L et 0,35 g/L. La glycémie initiale est retrouvée après respectivement 2 heures et 1 heure 50 minutes, puis apparaissent des hypoglycémies de 0,10 g/L et 0,21 g/L respectivement en présence de HARv aux doses de 700 mg/kg de PC et 1000 mg/kg de PC.

Lorsque les rats sont prétraités avec le glibenclamide à 10 mg/kg de PC, l'hyperglycémie induite 30 minutes après l'administration du glucose à 4 g/kg de PC est de 0,28 g/L. Après cela, l'hyperglycémie est réduite progressivement en fonction du temps jusqu'à retrouver la glycémie initiale après 1 heures 30 minutes, puis une hypoglycémie de 0,28 g/L est mesurée.

Le tableau 2 donne, en fonction du temps, les pourcentages de réductions d'hyperglycémie induite par le glucose lorsque les animaux sont prétraités ou non avec HARv ou le glibenclamide.

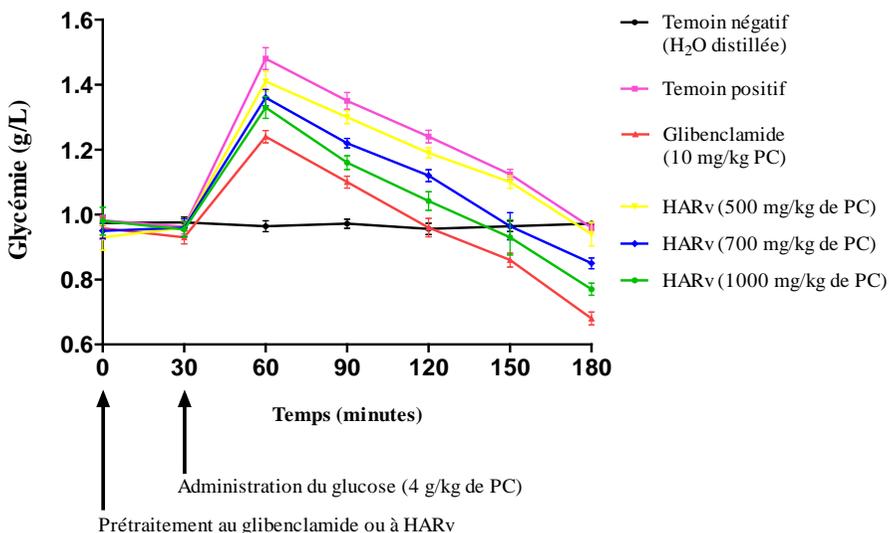


Figure 3 : évolution en fonction du temps de la glycémie chez des rats hyperglycémiques prétraités avec HARv ou le glibenclamide

Tableau 2 : réduction de l’hyperglycémie induite par le glucose chez des rats prétraités avec HARv ou le glibenclamide

		Temps après l’administration du glucose (min)				
		30	60	90	120	150
Pourcentage de réduction de l’hyperglycémie induite par le glucose (4 g/kg de PC)	Témoin hyperglycémique	0	25,10	46,33	68,73	100,39
	HARv (500 mg/kg de PC)	7,34	28,57	49,81	67,18	98,07
	HARv (700 mg/kg de PC)	20,85	47,88	67,18	102,70	119,31
	HARv (1000 mg/kg de PC)	32,43	65,25	88,03	109,65	140,54
	Glibenclamide (10 mg/kg de PC)	46,56	72,59	100,39	118,92	153,67

Criblage phytochimique

Les tests réalisés ont permis de mettre en évidence la présence ou l’absence de certains groupes de composés chimiques dans l’extrait de *Rauvolfia vomitoria* (Apocynaceae). Les tests réalisés par CCM ont révélés la présence de monoterpénoides, de polyphénols, de flavonoides, d’antraquinones et d’antrones, de saponosides, d’alcaloïdes et de tanins catéchiques dans HARv. Cependant, cet extrait ne contient pas de coumarines. Ces résultats du screening phytochimique sont indiqués dans le tableau 3.

Tableau 3 : mise en évidence de quelques métabolites secondaires dans l'extrait éthanolique 70 % de *Rauvolfia vomitoria* (Apocynaceae)

Composant chimique	Réactif des CCM	Résultat
Monoterpenoïdes	Godin	+
Polyphénols	Folin- Ciocalteu	+
Flavonoïdes	AlCl ₃	+
Coumarines	Acétate de plomb	-
Anthraquinones et anthrones	KOH 7 %	+
Saponines	Indice de mousse	+
Alcaloïdes	Dragendorff	+
Tanins catéchiques	FeCl ₃	+

- signifie absence du composé (test négatif)

+ signifie présence du composé (test positif)

Discussion

L'étude de la toxicité aiguë de l'extrait éthanolique 70 % de *Rauvolfia vomitoria* (HARv) chez la souris a permis de montrer que cet extrait, administré par voie orale, n'entraîne aucune mortalité de souris pour des doses allant jusqu'à la dose limite de 5000 mg/kg de PC (OCDE, 2001). Ces résultats sont en accord avec ceux de Amole *et al.* (2009) qui ont montré que l'extrait aqueux de feuilles de *Rauvolfia vomitoria*, administré par voie orale, n'entraîne aucune mortalité chez des souris, pour des doses inférieures à 8000 mg/kg PC. Se référant aux résultats d'études de toxicité en expérimentation animale, HARv dont la DL50 est supérieure à 5000 mg/kg de PC est non toxique par voie orale. En effet, conformément aux travaux de Clarke & Clarke (1977), une plante dont la DL50 est supérieure à 1000 mg/kg de PC est considérée comme non toxique en expérimentation animale.

Le criblage phytochimique sur CCM a révélé la présence de monoterpenoïdes, polyphénols, flavonoïdes, anthraquinones et anthrones, saponosides, alcaloïdes et tanins catéchiques dans l'extrait de *Rauvolfia vomitoria*. Par contre, cet extrait ne contient pas de coumarines. Des alcaloïdes, des flavonoïdes, des phénols et des saponosides ont été également mis en évidence par Akanji *et al.* (2013) dans l'extrait aqueux de racine de cette plante. Ces auteurs indiquent par ailleurs qu'il n'y a pas de tanins, d'anthraquinones, de glycosides, de stéroïdes et de philobatanins dans cet extrait. Sonibare *et al.* (2011) ont également montré que l'extrait méthanolique des racines de *Rauvolfia vomitoria* contient des alcaloïdes, des saponines et des glycosides cardiotoniques, mais ne contient pas des tanins, des anthraquinones et des glycosides cyanogénétiques.

Les substances que contient HARv seraient responsables des activités pharmacologiques de cet extrait. En effet, les substances telles que les polyphénols et les flavonoïdes sont généralement reconnues comme ayant

des effets hypoglycémiant (Mangambu *et al.*, 2014 ; Kim *et al.*, 2006 ; Huang *et al.*, 2004).

L'étude des effets pharmacologiques de l'extrait éthanolique 70 % de *Rauwolfia vomitoria*, a montré que celui-ci induit une diminution dose-dépendante et progressive de la glycémie des rats normoglycémiques, tout comme le glibenclamide. Ces résultats sont similaires à ceux de Sy *et al.*, 2008 ; Ojowele *et al.*, 2004 ; Skim *et al.*, 1998. Cependant, Badila *et al.*(2007) ont montré que l'extrait aqueux des feuilles de *Rauwolfia vomitoria*, administré par voie orale aux doses de 400, 800 et 1200 mg/kg de PC, n'entraîne aucune baisse significative de la glycémie des rats normoglycémiques, contrairement au tolbutamide, substance hypoglycémiant de référence utilisée dans cette étude. Notre étude montre que l'extrait éthanolique 70 % de *Rauwolfia vomitoria* contient des substances hypoglycémiantes car il agit comme le glibenclamide qui est un sulfamide hypoglycémiant. En effet, il a été rapporté que les sulfonylurés induisent l'hypoglycémie chez les rats normoglycémiques par stimulation de la production de l'insuline par les cellules bêta du pancréas, favorisant ainsi le stockage du glycogène dans le foie (Gebreyohannis *et al.*, 2014 ; Somani *et al.*, 2008).

L'administration du glucose *per os*, à la dose de 4 g/kg de PC, entraîne une augmentation significative de la glycémie chez les rats, puis un retour progressif à la glycémie initiale. Dans les mêmes conditions expérimentales, lorsque les animaux sont prétraités ou post-traités avec HARv aux doses de 700 et 1000 mg/kg de PC, l'hyperglycémie induite par le glucose est significativement réduite de façon dose-dépendante, et le retour à la glycémie initiale est beaucoup plus rapide. Ces effets sont également observés avec le glibenclamide à 10 mg/kg de PC. Ainsi, tout comme le glibenclamide, l'extrait éthanolique 70 % de *Rauwolfia vomitoria* induit une diminution significative de l'hyperglycémie provoquée par le glucose. Cet extrait a donc des effets hypoglycémiant et des effets anti-hyperglycémiant. Les effets similaires de HARv avec ceux du glibenclamide sur la glycémie suggèrent que l'extrait pourrait agir par le même mécanisme que la substance anti-hyperglycémique de référence utilisée. Ainsi, l'hypoglycémie et la réduction de l'hyperglycémie observées chez les rats traités avec l'extrait éthanolique 70 % de *Rauwolfia vomitoria* pourraient s'expliquer par une stimulation de la sécrétion de l'insuline par le pancréas (Jackson & Bressler, 1981) et/ou, probablement, par une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en présence de l'extrait (Yasodha *et al.*, 2008).

Conclusion

Cette étude a montré que l'extrait éthanolique 70 % de racines dépourvues d'écorce de *Rauwolfia vomitoria* n'est pas toxique par voie orale. Aux doses supérieures ou égales à 500 mg/kg de poids corporel, il induit une hypoglycémie dose-dépendante et, pour les doses supérieures ou égales à 700 mg/kg de PC, des effets anti-hyperglycémiant dose-dépendants. Les flavonoïdes, les polyphénols, les saponosides, les monoterpénoides et les tanins catéchiques présents dans cet extrait pourraient être l'origine de ces effets pharmacologiques. Cette étude révèle donc que l'extrait éthanolique 70 % de racines de *Rauwolfia vomitoria* présente un bon potentiel hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant, ce qui justifie son usage en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète.

References:

- Akanji M. A., Yakubu M. T., Kazeem M. I., 2013. Hypolipidemic and toxicological potential of aqueous extract of *Rauwolfia vomitoria* afzel. root in wistar rats. *J Med Sci* ; 13 : 253-260.
- Amole O. O., Yemitan O. K., Oshikoya K. A., 2009. Anticonvulsant activity of *Rauwolfia Vomitoria* (Afzel). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* ; 3 : 319-322.
- Badila C., Diatewa M., Ngoma Mouanda H. L., Ampa R., Abena A. A., 2007. Evaluation des propriétés hypoglycémiant et antihyperglycémiant de l'extrait aqueux des feuilles de *Rauwolfia vomitoria* afzel chez le rat. *Annales de l'Université Marien NGOUABI* ; 8(4) : 88-93.
- Campbell J. I. A., Mortensen A., Molgaard P., 2006. Tissue lipid lowering-effect of a traditional Nigerian anti-diabetic infusion of *Rauwolfia vomitoria* foilage and *Citrus aurantium* fruit. *Journal of Ethnopharmacology* ; 104 : 379-386
- Clarke E. G. C., Clarke M. L., 1977. Veterinary Toxicology. *Cassel and Colier Macmillan Publishers, London* ; pp 268-277.
- Danaei G., Finucane M. M., Lu Y., Sing G. M., Cowan M. J., Paciorek C. J. et al., 2011. National regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* ; 378 : 31-40.
- Gebreyohannis T., Shibeshi W., Asres K., 2014. Effects of Solvent Fractions of *Caylusea abyssinica* (Fresen.) Fisch. & Mey. on Blood Glucose Levels of Normoglycemic, Glucose Loaded and Streptozotocin-induced Diabetic Rodents. *Journal of Natural Remedies* ; 14 : 67-75.
- Guede-Guina F., Vangah-Manda M., Harouna D., Bahi C., 1993. Potencies of Misca, a plant source concentrate against fungi. *Journal of Ethnopharmacology* ; 14 : 45-53.

- Huang D. J, Lin C. D, Chen H. J, Lin Y. H, 2004. Antioxidant and antiproliferative activities of sweet potato (*Ipomoea batatas* [L.] Lam 'Tainong 57') constituents. *Botanical Bulletin- Academia Sinica* ; 45 : 179-186.
- Jackson J. E., Bressler R., 1981. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycemic agents. Part I. *DRUG* ; 212 : 211-245.
- Kim S. H., Hyun S. H, Choung S.Y, 2006. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology* ; 104(1-2) : 119-123.
- Mangambu M. J. D., Mushagalusa K. F., Kadima N. J., 2014. Contribution à l'étude phytochimique de quelques plantes médicinales antidiabétiques de la ville de Bukavu et ses environs (Sud-Kivu, R.D.Congo). *Journal of Applied Biosciences*; 75 : 6211– 6220.
- OCDE, 2001. Guideline for testing of chemicals. Guidance N° 425.
- Ojowele J.A.O., Adewunmi C.L., 2004. Anti-inflammatory and hypoglycaemic effect of *Tetrapleura tetraptera* (Taub) (Fabaceae) fruit aqueous extraction in rats. *Journal of Ethnopharmacology*; 95 : 177-182.
- OMS, 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization, Geneva.
- Schmelzer G.H & Gurib-Fakim A., 2008. Resources végétales de l'Afrique tropicale 11(1). Plantes médicinales 1. Fondation PROTA, Wageningen, Pays-bas, pp544-548. 869 p.
- Skim F., Lazrek B.H., El Amri H., Kaaya A., Jana M. 1998. Toxicological studies on *Globularia alypum* and *Zygophyllum gaetulum* in rats. *Phytoterapy Research* ; 12 : 592-594.
- Somani R. S., Singhai A. K., 2008. Hypoglycaemic and antidiabetic Activities of Seeds of *Myristica fragrans* in Normoglycaemic and Alloxan-induced Diabetic Rats. *Asian Journal Experimental Sciences* ; 22 : 95-102.
- Sonibare M. A., Lawal T. O., Ayodejio. O., 2011. Antimicrobial Evaluation of plants commonly in the management of psychosis opportunistic infection. *International Journal of Pharmacology* ; 7(4) : 492-497.
- Sy G., Barbosa F. S., Wele A., Gueye P. M., Gueye C. D., Cisse A., Dieye A. M., Bassene E., Faye B., 2008. Activité anti-hyperglycémiant de la fraction f2 de l'extrait total acétonique de feuilles de *Vernonia colorata* (Compositae). *Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaines* ; 15 : 6-10.
- Wagner H., Bladt S., 2001. Plant drug analysis. A thin layer chromatography atlas. 2^{ème} édition, Springer (éd), Berlin, Heidelberg, Allemagne ; 384 p.
- Yasodha K. J., Jayaveera K. N., Ravindra R. K., Rupesh K., Raghavendra D., 2008. Anti-diabetic activity of aqueous extract of *Talinum cuncifolium* in rats. *Pharmacologyline*; 2 : 198-206.

Zirih G. N., Mambu L., Guede-Guina F., Bodob B., Grellier P., 2005. In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of 33 West African plants used for treatment of malaria; *Journal of Ethnopharmacology* , 98: 281–285.