

EFFETS HEPATOTOXIQUES *IN VIVO* DU PHYTOMEDICAMENT « ATTOTE » UTILISE DANS LE DISTRICT D'ABIDJAN

IN VIVO HEPATOTOXIC EFFECTS OF THE PHYTOMEDICINAL "ATTOTÉ" USED IN OF THE DISTRICT OF ABIDJAN

KOUASSI KOUAKOU SERGE^{1*}, AYEBE AKA EDWIGE², BAHİ GNOGBO ALEXIS², SÉRI KIPRÉ LAURENT², KAMAGATE DJENABOU¹, SORO OUAGNONAN ISMAEL¹ ET DJAMAN ALLICO JOSEPH^{1,2}

RÉSUMÉ

Introduction: La phytothérapie est une pratique courante dans plusieurs pays africains, notamment en Côte d'Ivoire où elle constitue une alternative à la médecine moderne. Cependant, le recours aux phytomédicaments n'est pas sans risque. L'objectif de cette étude est de contribuer à l'évaluation des effets hépatotoxiques *in vivo* de "Attoté", une boisson médicamenteuse à base de plantes médicinales utilisées par les populations d'Abidjan. **Méthodes:** Quarante (40) rats Wistar, répartis aléatoirement en 4 groupes, comprenant 10 animaux par groupe (5 mâles et 5 femelles) ont été utilisés pour l'étude des effets hépatotoxiques potentiels. Les animaux du groupe 1 (groupe de contrôle) ont reçu de l'eau distillée. D'autre part, les lots I, II et III ont reçu par gavage un volume d'extrait d'Attoté correspondant à 1 mL/100 g de poids corporel à raison de 200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg, respectivement. L'extrait de Attoté a été administré quotidiennement à la même heure pendant 28 jours et le sérum a été prélevé à chaque deux semaines pour évaluer les marqueurs biochimiques hépatiques au Cobas C311® HITACHI. Après un mois d'étude, les rats ont été euthanasiés par surdose d'éther et

le foie a été prélevé pour l'analyse morphologique et histopathologique. Les paramètres biochimiques hépatiques tels l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), la phosphatase alcaline (PAL) et la gamma glutamyl transférase (GGT). n'ont pas montré de changement significatif ($p>0,05$) dans le groupe des rats traités par rapport aux témoins. Cependant, ces variations étaient modérées et transitoires, les valeurs restant presque dans leurs limites standard. **Résultats:** Les observations microscopiques des coupes de tissus hépatiques des rats traités par l'extrait de Attoté n'ont montré aucune lésion ou disfonctionnement du foie. Cette étude mérite d'être approfondie en vue d'une meilleure compréhension des mécanismes cytotoxiques des boissons médicamenteuses à base de plantes pour une meilleure reformulation sous forme de médicament traditionnels amélioré (MTA). **Conclusion :** Ces travaux complémentaires pourraient permettre une bonne prise en charge des patients ayant recours à ces soins dans le contexte d'une antibiorésistance en pleine essor.

Mots-clés : PHYTOMÉDICAMENTS; ATTOTÉ; TOXICITÉ *IN VIVO*; MARQUEURS HÉPATIQUES.

SUMMARY

Introduction: Phytotherapy is a common practice in many countries, particularly in Côte d'Ivoire, where it represents an alternative to modern medicine. However, the use of phytomedicines is not without risk. The aim of this study is to contribute to the evaluation of the *in vivo* hepatic effects of "Attoté", a plant-based medicinal drink used by the populations of Abidjan. **Methods:** Forty (40) Wistar rats, randomly divided into 4 groups, with 10 animals per group (5 males and 5 females) were used to study potential hepatotoxic effects. Group 1 animals (control group) received distilled water. Batches I, II and III received by gavage a volume of Attoté extract corresponding to 1 ml/100 g body weight at 200 mg/kg, 400 mg/kg and 800 mg/kg, respectively. Attoté extract

was administered daily at the same time for 28 days, and serum was collected every two weeks to assess hepatic biochemical markers by spectrophotometry using a Cobas C311® HITACHI biochemistry system. After one month of study, the rats were euthanized by ether overdose and the livers were harvested for morphological and histopathological analysis. **Results:** Hepatic biochemical parameters such as alanine aminotransferase (ALAT), aspartate aminotransferase (ASAT), alkaline phosphatase (ALP) and gamma glutamyl transferase (GGT) showed no significant change ($p>0.05$) in the treated rat group compared with controls. However, these variations were moderate and transient, with values remaining almost within their standard limits.

1- Laboratoire de Biologie et Santé, Université Félix Houphouët-Boigny, 01 BP V35 Abidjan 01, Côte d'Ivoire

2- Département de Biochimie Clinique et Fondamentale, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, (IPCI), 01 BP 490 Abidjan 01, Côte d'Ivoire

*Auteur correspondant : KOUASSI Kouakou Serge, ksergecci@yahoo.fr / kouassi.serge@ufhb.edu.ci

Microscopic observations of liver tissue sections from treated rats showed no liver damage or dysfunction. This study merits further investigation, with a view to gaining a better understanding of the cytotoxic mechanisms of herbal medicinal beverages, with a view to their reformulation as improved traditional medicines

*(ITMs). **Conclusion:** This complementary work could enable patients to be better cared for in the context of growing antibiotic resistance.*

KEYWORDS: PHYTOMEDICINAL; ATTOTÉ; TOXICITY IN VIVO; HEPATIC BIOMARKERS.

INTRODUCTION

L'utilisation des plantes médicinales pour le traitement de diverses maladies suscite un intérêt croissant dans la population mondiale, en particulier dans les pays en développement^[1]. En effet, les plantes médicinales constituent des ressources médicamenteuses pour une grande partie des populations issues des zones rurales^[2]. En Afrique, de nombreuses études rapportent que les populations ont recours à cette médecine du fait de son accessibilité, du faible coût et de l'efficacité de ces phytomédicaments. En Côte d'Ivoire, comme dans beaucoup de pays d'Afrique subsaharienne, l'utilisation des médicaments à base de plantes est une pratique ancienne et diverses études ont répertorié de nombreuses plantes médicinales utilisées par les populations pour leur propriétés antipaludiques et anti-inflammatoires^[3,4].

Cependant, l'augmentation massive de l'utilisation de ces boissons médicamenteuses par la population suscite des inquiétudes quant à leur effets potentiels sur la santé. En effet, de nombreux travaux scientifiques ont montré que l'utilisation traditionnelle de toutes plantes à des fins thérapeutiques ne garantit en rien son innocuité. Selon ces auteurs, plusieurs rapports

faisant état d'effets secondaires graves liées à l'usage de potions à base de plantes médicinales ont été révélés^[5,6]. Aussi, les phytomédicaments contiennent une multitude de composés bioactifs, dont certains peuvent avoir des effets bénéfiques mais également toxiques sur la santé^[7]. De plus, certains facteurs, tels que des doses élevées, la combinaison de plusieurs plantes médicinales dans les préparations traditionnelles et les solvants organiques (le plus souvent l'alcool) utilisés ne garantissent pas l'innocuité de ces préparations^[8]. Parmi ces conséquences, figures les dommages hépatiques très souvent causes de morbidité et de mortalité. Le risque d'une hépatotoxicité est l'un des effets indésirables majeurs dû à l'usage des plantes médicinales de par son rôle physiologique centrale et la diversité des plantes pouvant affecter son intégrité. Il apparaît dès lors urgent de faire des études toxicologiques avant l'utilisation sur toutes ses formes, des phytomédicaments par les populations ivoiriennes.

L'objectif de la présente étude est de contribuer à l'évaluation de la toxicité cellulaire du phytomédicament vendu sous le nom de « Attoté » et de ses effets sur les biomarqueurs hépatiques chez des rats Wistar.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

MATÉRIEL MÉDICAL

Le matériel médical était le lyophilisat du phytomédicament liquide dénommé « Attoté » obtenu après lyophilisation d'une solution commerciale de « Attoté » vendu dans le District d'Abidjan. Ce phytomédicament a été obtenu lors de l'enquête ethnomédicinale effectuée entre juillet et septembre 2020 dans trois communes du District Autonome d'Abidjan (Yopougon, Abobo, Plateau) dans le cadre de précédent travaux de master. Différentes concentrations ont été préparés à partir du lyophilisat et ont été administrés aux animaux.

MATÉRIEL ANIMAL (QUEL EST LE NOMBRE EXACT DE RATS ? CF. ÉGALEMENT LE RÉSUMÉ)

Les animaux utilisés au cours de l'expérimentation ont été sélectionnés selon les recommandations no 423 de l'OCDE^[10]. Les rats étaient logés dans des cages en matière plastique par lot en fonction du sexe et gardés à la température ambiante de 29 ± 1 °C pendant le jour avec 12 h de lumière et 25 ± 1 °C pendant la nuit avec 12 h d'obscurité pour faciliter leur acclimatation et éviter qu'ils soient stressés. Ils avaient un libre accès à l'eau de robinet à volonté dans des biberons et à la nourriture composée essentiellement de granulés standards de rats.

ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE SUBAIGUË

L'étude de toxicité par administration orale répétée a été réalisée conformément à la ligne directrice 407 de l'OCDE^[9]. Les animaux ont été divisés en quatre groupes de 8 animaux chacun (4 mâles et 4 femelles). Le groupe T a reçu 1 mL/100 g de poids corporel d'eau distillée et a servi de contrôle. Les groupes I, II et III ont reçu des doses quotidiennes d'extrait de Attoté de 200, 400 et 800 mg/kg de poids corporel, respectivement, administrées à la même heure pendant 28 jours. À la fin du J0, J14 et du J28 jour, le sang a été prélevé par ponction cardiaque et recueilli dans des tubes stériles sans anticoagulant pour le dosage des métabolites biochimiques que sont l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), la gamma-glutamyl transférase (GGT), phosphatase alcaline (PAL). Ces marqueurs biochimiques ont été mesurés sur le Cobas C311 Hitachi de Roche Diagnostic, équipé d'un spectrophotomètre et dont le principe est basé sur la réaction de TRINDER qui est une méthode enzymatique et colorimétrique utilisant un chromogène.

Après un mois d'étude, les rats ont été euthanasiés par surdose d'éther et le foie a été prélevé pour l'analyse morphologique et histopathologique.

PRÉPARATION DE COUPES DE TISSUS ET HISTOPATHOLOGIE DU FOIE

Les tissus hépatiques ont été découpés en blocs transversaux. Un processeur automatique (RH-12EP Sakura, Fine Technical Co. Ltd., Tokyo, Japon) a été utilisé pour traiter les blocs. La déshydratation a duré environ 12 heures (alcool à 96% pendant une heure à ~ quatre change-

ments, et alcool à 100% pendant une heure à ~ un changement). Le nettoyage a été effectué dans trois changements de toluène pendant une heure chacun. Les tissus ont été imprégnés dans deux changements de paraffine avec un point de fusion de 50°C pendant une période de 2 heures. L'inclusion des tissus dans la paraffine a été réalisée à l'aide de moules métalliques en forme de L. Ces blocs ont été placés au réfrigérateur. Ces blocs ont été placés au réfrigérateur pendant 4 à 6 heures. Chaque bloc a été coupé sur un microtome rotatif (MicromGmbH, Waldorf, Allemagne). Une section de tissu d'environ 5 micromètres d'épaisseur a été obtenue et placée dans le bain-marie à une température de 50°C en dessous du point de fusion de la paraffine. Les rubans de tissus coupés ont été placés sur la lame de verre albuminée. Les lames d'échantillons ont ensuite été colorées à l'hématoxyline-éosine (HE) et examinées au microscope optique; des photomicrographies des échantillons ont été enregistrées^[10,11]

ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique des résultats a été réalisée grâce à l'analyse des variances (Anova two way) sur la moyenne $\pm$ écart type (SEM) et sur le taux de variation $\pm$ écart type (SEM). La représentation graphique des données ont été réalisées avec le logiciel Graph Pad Prism 5. Les degrés de significativité entre lots traités et lot témoin sain ont été déterminés selon le test de comparaison multiple de Dunnett. Si $p < 0,05$, la différence entre les valeurs est considérée comme significative, au cas contraire, elle est considérée comme non significative

RÉSULTATS

Les résultats des paramètres biochimiques hépatiques sont présentés dans Figure 1 à 4 et dans le Tableau 1.

Les résultats de l'effet du phytomédicament Attoté sur l'activité de l'alanine aminotransférase sont présentés dans la Figure 1. Les valeurs moyennes de l'activité de l'ALAT varient entre $80,25 \pm 1,35$ UI/L et $268,8 \pm 4,6$ UI/L chez les animaux témoins et entre $111,87 \pm 25,13$ UI/L et $226,47 \pm 21,45$ UI/L dans les lots de rats ayant reçu Attoté. À J14, l'activité de l'alanine amino-

transférase chez ces rats (traités avec Attoté) était sensiblement similaires à celle des rats témoins. Cependant, à J28, les rats traités aux différentes concentrations de Attoté présentaient une augmentation de l'activité de l'alanine aminotransférase. Cependant, cette augmentation de l'activité enzymatique n'a montré aucune différence significative ($p > 0,05$) par rapport aux témoins.

La Figure 2 illustre les résultats de l'effet de Attoté sur le fonctionnement de l'aspartate aminotransférase. De J0 à J28, les valeurs moyennes

de l'activité de l'ASAT oscillaient entre $192,35 \pm 12,15$ UI/L et $289,3 \pm 9,4$ UI/L chez les animaux du lot T tandis qu'elles variaient entre $162,47 \pm 33,92$ UI/L et $363,87 \pm 121,32$ UI/L chez les animaux des lots I, II et III. À la fin de la 2ème semaine, les résultats n'indiquaient aucune variation l'activité de l'aspartate aminotransférase chez les rats exposés au phytomédicament par rapport aux témoins. Cependant, au J28, une augmentation de l'ASAT est mise en évidence avec une différence non significative ($p > 0,05$) entre les différents lots quelle que soit la dose administrée.

La Figure 3 présente les résultats de l'influence du phytomédicament Attoté sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL). Les valeurs moyennes de l'activité de PAL obtenues chez les témoins de J0 à J28 variaient entre $521,5 \pm 125,5$ UI/L et $831,5 \pm 3,5$ UI/L dans le lot T alors qu'elles ont oscillé entre $339,33 \pm 51,82$ UI/L et $762,75 \pm 64,47$ UI/L dans les lots I, II et III. Ces résultats n'ont pas présenté de variation significative de la concentration de l'activité de la phosphatase alcaline (PAL) chez les rats durant tout le traitement.

Il en était de même l'activité du gamma glutamyl transférase (GGT), $p > 0,05$. Car les valeurs moyennes de GGT chez les rats témoins de J0 à J28 étaient entre 1 ± 2 UI/L et $2,5 \pm 3,5$ UI/L dans le lot T, tandis qu'elles ont oscillé entre $2 \pm 1,915$ UI/L et $11 \pm 10,42$ UI/L dans les lots I, II et III (Figure 4).

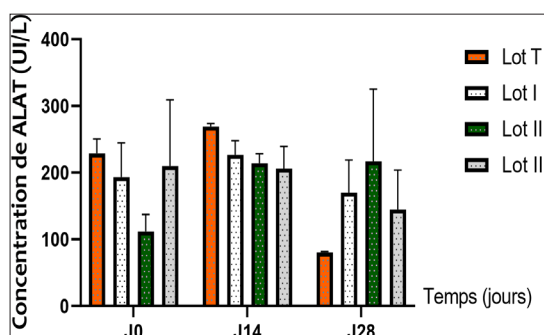


Figure 1 : Influence de Attoté sur la concentration de ALAT chez les rats

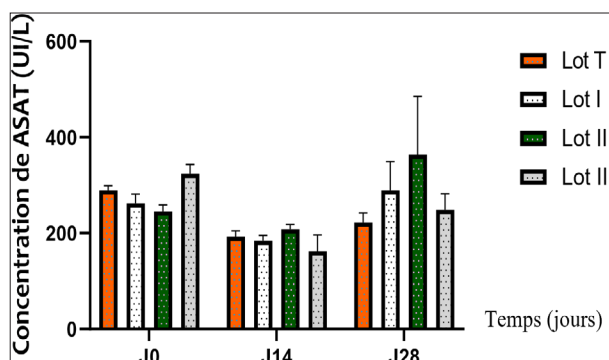


Figure 2 : Influence de Attoté sur la concentration de ASAT chez les rats

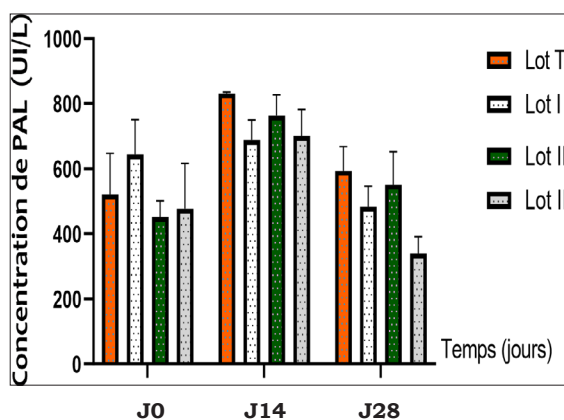


Figure 3 : Influence de Attoté sur l'activité de PAL chez les rats

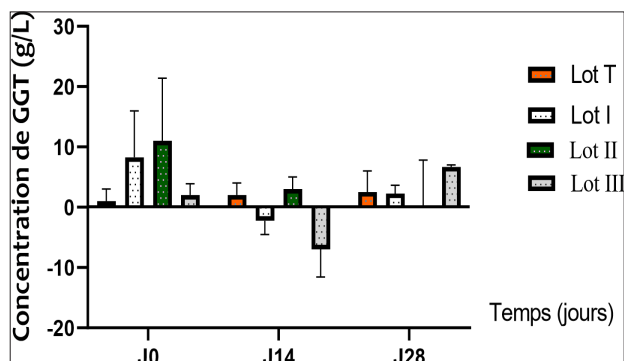


Figure 4 : Influence de Attoté sur l'activité du GGT chez les rats

Tableau 1 : Les différents paramètres étudiés et la masse corporelle des rats

		Lot T	Lot I	Lot II	Lot III
ASAT	Initiale	289,3 ± 9,4	262,2 ± 18,86	245,05 ± 13,83	323,8 ± 19,38
	P-value		0,9428	0,8101	0,8939
	J14	192,35±12,15	183,77 ± 11,42	207,75 ± 9,79	162,47 ± 33,92
	P-value		0,998	0,9888	0,9384
	J28	222,2 ± 19,5	289,4 ± 59,87	363,87±121,32	248,27 ± 33,39
	P-value		0,5914	0,1221	0,9591
ALAT	Initiale	228,65±21,85	193,25 ± 51,15	111,87 ± 25,13	209,7 ± 99,39
	P-value		0,948	0,3969	0,991
	J14	268,8 ± 4,6	226,47 ± 21,45	213,7 ± 14,48	205,7±33,34
	P-value		0,9205	0,8482	0,8166
	J28	80,25±1,35	170,27 ± 48,66	216,67±108,40	144,43±59,29
	P-value		0,5986	0,3334	0,8152
GGT	Initiale	1 ± 2	8,25 ± 7,72	11 ± 10,42	2 ± 1,915
	P-value		0,6973	0,484	0,9985
	J14	2 ± 2	2,25 ± 2,286	3 ± 2	-7 ± 4,58
	P-value		0,912	0,9985	0,6028
	J28	2,5 ± 3,5	2,25 ± 1,38	0 ± 7,81	6,67 ± 0,33
	P-value		>0,9999	0,9827	0,9298
PAL	Initiale	521,5± 125,5	644±106,02	451,5±49,39	477±138,91
	P-value		0,6649	0,9014	0,9704
	J14	831,5±3,5	688±61,610	762,75±64,47	700,67±81,59
	P-value		0,5692	0,9095	0,6646
	J28	594±74	482,75±63,72	551,67±100,26	339,33±51,82
	P-value		0,7351	0,9797	0,2043

* : p-value est significative (P<0.05)

La Figure 5 montre des coupes histologiques du foie chez les animaux. Ces coupes montrent une structure anatomique normale presque identique dans le foie des rats du lot T au lot III.

Les cellules hépatiques ne présentent aucune altération de la structure tissulaire par rapport aux témoins.

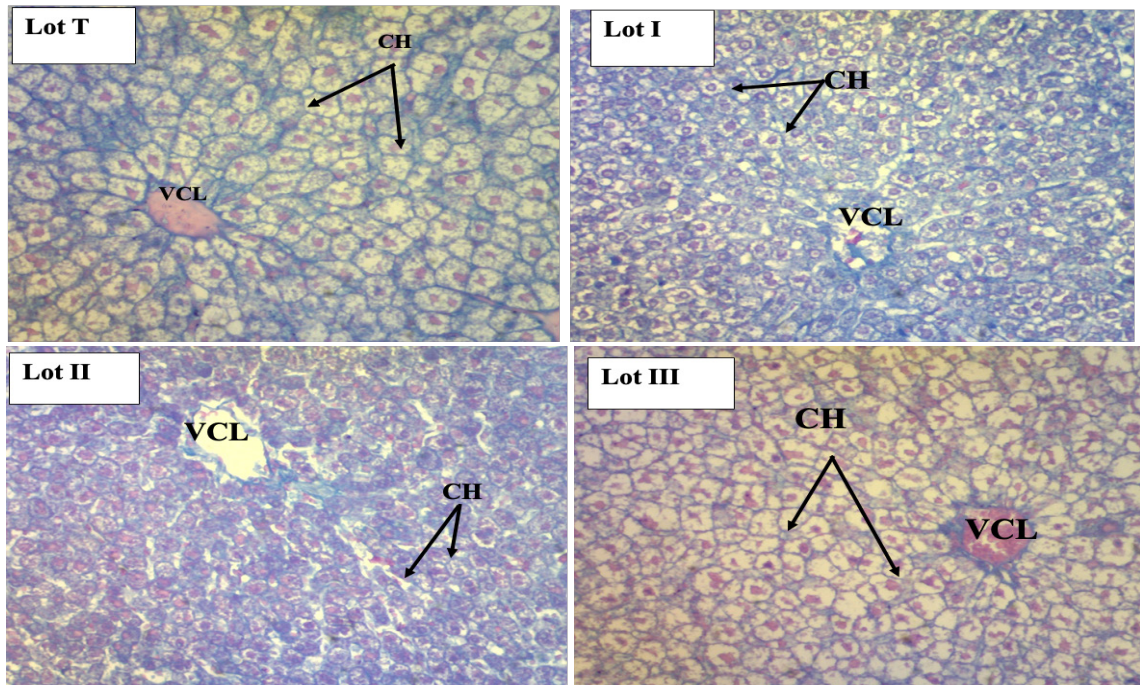


Figure 5 : Portion histologie du foie de rats traités et non traités avec Attoté. Coloration à l'hémalum-éosine ; (grossissement X100) Lot T(contrôle) : portion de tissu hépatique de rats témoins ; Lot I (200 mg/kg PC), Lot II (400 mg/kg PC), et Lot III (800 mg/kg PC) ; portions de tissu rénal de rats traités à différentes doses. CH : cellules hépatiques, VCL : veine centro-lobulaire.

DISCUSSION

Le phytomédicament Attoté est une boisson médicamenteuse très prisée par la gent masculine du fait de ses propriétés aphrodisiaques^[12]. Plusieurs cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), des crises cardiaques, voire la mort subite ont été rapportés à la suite de sa consommation^[13]. À la suite de cette remarque l'objectif de notre étude était d'évaluer l'effet néfaste de Attoté sur la santé humaine à travers la toxicité aiguë et subaiguë. Le district d'Abidjan connaît une utilisation accrue des boissons à base de plantes notamment de congons-mouso-yako, Atoté, et d'autres produits dérivés pour le traitement du dysfonctionnement érectile chez les hommes^[12]. La toxicité hépatique de Attoté a été évaluée par le dosage des enzymes telles que l'aspartate aminotransférase, l'alanine aminotransférase, la phosphatase alcaline et la gamma glutamyl transpeptidase. Ces enzymes sont couramment analysées pour évaluer les dommages hépatiques^[14]. Les enzymes ASAT et ALAT proviennent des mitochondries et du cytoplasme

des cellules. En cas de mort cellulaire, de dommages au foie ou d'augmentation de la perméabilité des membranes des hépatocytes, ces enzymes peuvent se libérer dans le sang, entraînant une augmentation de leur concentration sérique^[15,16]. Pendant la durée du traitement des rats traités aux différentes concentrations de Attoté, l'activité des enzymes GGT et PAL n'a pas varié. Cependant, celles de ALAT et ASAT ont révélé une augmentation de leur activité et l'analyse statistique n'a montré aucune différence significative ($p > 0,05$) des taux de variations entre le lot témoin et les lots traités quel que soit la dose administrée au 28^e jour d'exposition.

Les résultats obtenus au cours de la présente étude révèlent que le traitement des animaux pendant quatre semaines par le phytomédicament Attoté n'a pas induit des lésions sur les tissus hépatiques. En revanche, Lamchouri et *al.* ont montré que le traitement chronique (12 semaines) avec les extraits d'alcaloïdes de *Peganum harmala* augmente de manière significative les activités de ces enzymes

chez les rats. Les résultats ont indiqué qu'à l'issue des 4 semaines de traitement, l'activité de l'ALAT a baissé de façon non significativement chez les animaux traités avec la dose de 800 mg/kg^[17].

Par ailleurs, des coupes histologiques dans les tissus de foie ont montré une structure anatomique normale presque identique dans le foie des rats du lot T au lot III. Les cellules hépatiques ne présentent aucune altération de la structure tissulaire par rapport aux témoins. Ces résultats

suggèrent que l'extrait de Attoté n'interfère pas avec le fonctionnement ou l'intégrité du foie ; ces résultats sont similaires à ceux de Kamo et al. qui ont observés une absence de lésion, œdème ou nécrose sur le cœur des rats traités par l'extrait hydroalcoolique de *Terminalia mantaly*^[18]. Ce travail a montré que Attoté n'affecte pas les marqueurs biochimiques hépatiques des rats testés et n'induit pas de dysfonctionnement sur le foie.

CONCLUSION

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les effets hépatotoxiques de la boisson médicamenteuse Attoté. Les paramètres biochimiques hépatiques ALT, ASAT, ALP, GGT n'ont pas montré de changement significatif ($p > 0,05$) dans le groupe des rats traités par rapport aux témoins. Toutefois, des variations modérées dans le sens de l'augmentation des paramètres biochimiques mesurés ont été mises en évidence, cependant, elles étaient transitoires, car les valeurs sont restées presque dans les limites de référence standard.

De plus, les observations microscopiques des coupes de tissus hépatiques des rats traités n'ont montré aucune lésion, œdème ou nécrose.

Ces résultats suggèrent que Attoté n'a pas interféré ni sur le fonctionnement du foie, ni altéré son intégrité. L'étude mérite d'être approfondie en vue d'une meilleure compréhension des mécanismes toxiques de Attoté sur des lignées cellulaires humaine (HepG2) et contribuer ainsi à une meilleure reformulation sous forme de médicament traditionnels amélioré (MTA) pour une phytothérapie moderne.

Remerciements

Nous voulons exprimer nos remerciements au Département de Biochimie Clinique et Fondamentale, de l'Institut Pasteur of Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire et Laboratoire de Physiologie Animale de l'Université Félix Houphouët-Boigny,

RÉFÉRENCES

1. WHO (2016), « Obésité et surpoids, Aide-mémoire N°311, Octobre 2016 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
2. OMS (2013) Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023.
3. Aké-Assi L. and Guinko, S. (1991) « Plantes utilisées dans la médecine traditionnelle en Afrique de l'Ouest », Editions Roche Basel, Switzerland.
4. Guédé-Guina F. (1995), « Étude de quelques effets physiologiques et biologiques de « Glow » un poison extrait du bois Bété : *Mansonia altissima* (Sterculiacée), » Thèse 3^{ème} cycle FAST. Uni. Abidjan, 175p
5. Stournaras E. and Tziomalos, K. (2015) "Herbal medicine-related hepatotoxicity," *World Journal of Hepatology*, 7, 2189.
6. Kande, B., Yao, K., Allah-Kouadio, E. and Kone, M. W. (2018) « Enquête sur l'utilisation et l'effet des médicaments à base de plantes chez les patients hépatiques hospitalisés au Service de médecine et d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody en Côte d'Ivoire, » *Journal of Applied Biosciences*, 130, 13220-13231.
7. El Khasmi M. and Farh, M. (2022) « Impact des plantes médicinales sur le rein, » *Revue Marocaine de Néphrologie*, 2, 32-40.
8. K. Subramanian, D. Sankaramourthy, and M. Gunasekaran, "Toxicity studies related to medicinal plants," in *Natural products and drug discovery*: Elsevier, 2018, pp. 491-505.
9. OCDE (2008) *Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs*.
10. Kamo. I. L. B. E., Tra Bi I. O., Kouassi K. S. and DJaman. A. J. (2022) "Biotolerance Study of the Hydroalcoholic Extract of *Terminalia mantaly* H. Perrier on Rat Renal Activity," *Journal of Biosciences and Medicines*, 10, 167-179.
11. Osifo, U., Akpamu, U., Idehen, I., Adisa, A. and Azeke, E. (2012) "The effect of chronic ingestion of crude *Garcinia kola* on the histology of the liver," *Eur J Exp Biol*, 2, 404-9.
12. N. Diabate (2022), "On Visuals and Selling the Promise of Sexual Plaisir and Pleasure in Abidjan," *African Studies Review*, 65863-885.

3. Arcese, A. A., Ferreira, K. S. and Hyder, S. M. (2021) "S2726 Drug-Induced Liver Injury Attributed to At-tote, an Herbal Supplement From the Ivory Coast," *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG, 116, S1141.
14. Dillon J. F. and Miller, M. H. (2016) "Gamma glutamyl transferase 'To be or not to be' a liver function test?," ed: *SAGE Publications Sage UK: London, England*, 53, 629-631.
15. Jodynis-Liebert J. Nowicki, M., Murias, M., Adamska, T., Ewertowska, M., Kujawska, M., Piotrowska, H., Konwerska, A., Ostalska-Nowicka, D. and Pernak, J. (2010) *et al.*, "Cytotoxicity, acute and subchronic toxicity of ionic liquid, didecyldimethylammonium saccharinate, in rats," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 57, 266-273.
16. Adeneye, A., Ajagbonna, O. , Adeleke, T. and Bello, S. (2006) "Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous extract of *Musanga cecropioides* in rats," *Journal of ethnopharmacology*, 105, 374-379.
17. Lamchouri F., Settaf, A., Cherrah, Y., El Hamidi, M., Tligui, NS., Lyoussi, B and Hassar, M. (2002) "Experimental toxicity of *Peganum harmala* seeds," in *Annales pharmaceutiques françaises*, 60, 123-129.
18. Kamo, L. B. E., Kouassi, K. S., Atto, V., Djaman, A. J. and Dosso, M. (2024) "Cardiac Tolerance of Hydroalcoholic Extract of Bark of *Terminalia mantaly* H. Perrier (HAEBTM) in Wistar Rats," *American Journal of Molecular Biology*, 14, 126-137.