



N°.....

Année: 2018 - 2019

#### **THESE**

Présentée en vue de l'obtention du

#### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Par

#### **DIABATE VASSINGOH**

Contribution à l'étude phytochimique et à l'évaluation de l'innocuité de deux médicaments traditionnels améliorés"

Soutenue	publiai	uement le	 	

#### **COMPOSITION DU JURY:**

Président : Madame **KONE BAMBA**, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Madame FOFIE N'GUESSAN BRA YVETTE, Maître de Conférences Agrégé

Assesseurs : Monsieur MANDA PIERRE, Maître de Conférences Agrégé

: Madame DONOU-N'DRAMAN Aha Emma, Maître-Assistante

ADMINISTRATION
ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

I

#### I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa †

Professeur ATINDEHOU Eugène

#### II. <u>ADMINISTRATION</u>

Directeur Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité Madame DJEDJE Yolande

#### III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

#### 1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien Toxicologie

GBASSI K. Gildas Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle Pharmacologie

MM. MALAN Kla Anglade Chimie Analytique, Contrôle de Qualité

MENAN Eby Ignace Parasitologie - Mycologie

MONNET Dagui Biochimie et Biologie Moléculaire

#### Contribution à l'étude phytochimique et à l'évaluation de l'innocuité de deux médicaments traditionnels améliorés"

Mme SAWADOGO Duni Hématologie

M. YAVO William Parasitologie-Mycologie

#### 2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. AMARI Antoine Serge G. Législation

AMIN N'Cho Christophe Chimie Analytique

Mme BARRO-KIKI Pulchérie Parasitologie – Mycologie

BONY François Nicaise Chimie Analytique

DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique

DEMBELE Bamory Immunologie

Mme DIAKITE Aïssata Toxicologie

M. DJOHAN Vincent Parasitologie – Mycologie

Mmes FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie

MM. KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique

Mme KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique

MM. KOUASSI Dinard Hématologie

LOUKOU Yao Guillaume Bactériologie-Virologie

MANDA Pierre Toxicologie

OGA Agbaya Stéphane Santé Publique et Economie de la Santé

OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie

OUATTARA Mahama Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

MM. YAPI Ange Désiré Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

#### 3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Immunologie

AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline Santé Publique

M. ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie-Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille Hématologie

BAMBA-SANGARE Mahawa Biologie Générale

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J. Hématologie

MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Hématologie

MM. EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie

KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine Santé Publique

M. KONAN Konan Jean Louis Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

M. KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie

Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

MM. KPAIBE Sawa André Philippe Chimie Analytique

N'GUESSAN Alain Pharmacie Galénique

Mme VANGA-BOSSON Henriette Parasitologie-Mycologie

#### 4- ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie

AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Pharmacognosie

ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

APETE-TAHOU Sandrine Bactériologie-Virologie

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Santé Publique

MM. BROU Amani Germain Chimie Analytique

BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique et thérapeutique

COULIBALY Songuigama Chimie organique, Chimie Thérapeutique

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie

DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie

DOFFOU Oriadje Elisée Pharmacie clinique et thérapeutique

Mmes. DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie

HE-KOUAME Linda Isabelle Chimie Minérale

KABLAN-KASSI Hermance Hématologie

M. KACOU Alain Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme KAMAGATE Tairatou Hématologie

MM. KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacie clinique et thérapeutique

KOFFI Kouamé Santé Publique

KONAN Jean Fréjus Biophysique

Mmes KONE Fatoumata Biochimie et Biologie Moléculaire

KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy Chimie Organique, Chimie thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie

KOUAME Jérôme Santé Publique

Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Bactériologie-Virologie

MM. LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie

MIEZAN Jean Sébastien Parasitologie-Mycologie

N'GBE Jean Verdier Toxicologie

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Pharmacie Galénique

N'GUESSAN-AMONKOU Anne C. Législation

ODOH Alida Edwige Pharmacognosie

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Biochimie et Biologie moléculaire

SICA-DIAKITE Amelanh Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

TANOH-BEDIA Valérie Parasitologie-Mycologie

M. TE BONLE Leynouin Franck-Olivier Pharmacie hospitalière

Mme TIADE-TRA BI Marie Laure Santé publique - Biostatistiques

#### Contribution à l'étude phytochimique et à l'évaluation de l'innocuité de deux médicaments traditionnels améliorés"

M. TRE Eric Serge Chimie Analytique

Mmes TUO-KOUASSI Awa Pharmacie Galénique

YAO Adjoa Marcelle Chimie Analytique

MM. YAO Jean Simon N'Ghorand Chimie Générale

YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

Mmes YAPO-YAO Carine Mireille Biochimie

YEHE Desiree Mariette Chimie Générale

ZABA Flore Sandrine Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline Pharmacognosie

OUATTARA N'gnôh Djénéba Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu OUATTARA Lassina Professeur Titulaire

Feu COMOE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Feue POLNEAU-VALLEE Sandrine Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman Maître-Assistant

Feu ALLADOUM Nambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant

Feu TRAORE Moussa Assistant

Feu YAPO Achou Pascal Assistant

#### IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

#### 1- PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles Biophysique

OYETOLA Samuel Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM. KOUAKOU Tanoh Hilaire Botanique et Cryptogamie

YAO N'Dri Athanase Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSI Daniel Ferdinand Secourisme

COULIBALY Gon Activité sportive

DEMPAH Anoh Joseph Zoologie

GOUEPO Evariste Techniques officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle Gestion

MM KOFFI ALEXIS Anglais

KOUA Amian Hygiène

KOUASSI Ambroise Management

N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Santé Publique

COMPOSITION DES DÉPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

#### I. <u>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE</u>

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

ZINZENDORF Nanga Yessé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher Maître-Assistant

KOUASSI-AGBESSI Thérèse Maître-Assistante

APETE-TAHOU Sandrine Assistante

DJATCHI Richmond Anderson Assistant

DOTIA Tiepordan Agathe Assistante

KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Assistante

LATHRO Joseph Serge Assistant

ZABA Flore Sandrine Assistante

#### II. <u>BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA</u> REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L. Professeur Titulaire

AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégé

AKE-EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégé

YAYO Sagou Eric Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KONAN Konan Jean Louis Maître-Assistant

KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte Assistante

KONE Fatoumata Assistante

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Assistante

YAPO-YAO Carine Mireille Assistante

#### III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Professeur Titulaire

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Maître-Assistante

ADJAMBRI Adia Eusèbe Maître-Assistant

AYE-YAYO Mireille Maître-Assistante

BAMBA-SANGARE Mahawa Maître-Assistante

BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. Maître-Assistante

DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Maître-Assistante

KABRAN Tano K. Mathieu Maître-Assistant

KOUAME Dénis Rodrigue Maître-Assistant

ADIKO Aimé Cézaire Assistant

KABLAN-KASSI Hermance Assistante

KAMAGATE Tairatou Assistant

YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

# IV. <u>CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE</u>

Professeur MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AKE Michèle Professeur Titulaire

GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

AMIN N'Cho Christophe Maître de Conférences Agrégé

BONY Nicaise François Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KPAIBE Sawa André Philippe Maître-Assistant

BROU Amani Germain Assistant

HE-KOUAME Linda Isabelle Assistante

TRE Eric Serge Assistant

YAO Adjoa Marcelle Assistante

YAO Jean Simon N'Ghorand Assistant

YEHE Desiree Mariette Assistante

#### **CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteurs COULIBALY Songuigama Assistant

KACOU Alain Assistant

KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Assistant

SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

#### V. <u>PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET</u> ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

BARRO KIKI Pulchérie Maître de Conférences Agrégé

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

KASSI Kondo Fulgence Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistante

VANGA-BOSSON Henriette Maître-Assistante

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie Assistante

# VI. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. Maître-Assistante

N'GUESSAN Alain Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia Assistante

TUO-KOUASSI Awa Assistante

# VII. <u>PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE</u>

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeur FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante
ODOH Alida Edwige Assistante

#### VIII. <u>PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE</u> <u>ET PHYSIOLOGIE HUMAINE</u>

Professeur KOUAKOU SIRANSY N'Doua G. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs ABROGOUA Danho Pascal Professeur Titulaire

IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs EFFO Kouakou Etienne Maître-Assistant

AMICHIA Attoumou M. Assistant

BROU N'Guessan Aimé Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant

DOFFOU Oriadje Elisée Assistant

KAMENAN Boua Alexis Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry Assistant

TE BONLE Leynouin Franck-Olivier Assistant

# IX. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteur KONAN Jean-Fréjus Assistant

#### X. <u>SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE</u>

Professeur KOUADIO Kouakou Luc Professeur Titulaire

Chef de département

Professeurs DANO Djédjé Sébastien Professeur Titulaire

DIAKITE Aissata Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SACKOU J. Maître de Conférences Agrégé

MANDA Pierre Maître de Conférences Agrégé

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI Béatrice Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître-Assistant

HOUNSA-ALLA Annita Emeline Maître-Assistante

KONAN-ATTIA Akissi Régine Maître-Assistante

OUATTARA N'gnôh Djénéba Chargée de Recherche

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Assistante

KOFFI Kouamé Assistant

KOUAME Jérome Assistant

N'GBE Jean Verdier Assistant

TIADE-TRA BI Marie Laure Assistante

# **DEDICACES**

Je dédie cette thèse .......

#### A DIEU

Le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux,

Louange à toi, Seigneur de l'univers,

Le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux,

Maître du jour de la rétribution,

C'est toi que nous adorons et c'est de toi que nous implorons le secours,

Guide-nous sur le droit chemin,

Le chemin de ceux que tu as comblé de faveurs,

Et non celui de ceux qui ont encouru ta colère, ni des égarés.

#### Amen

Merci Seigneur pour la force et l'endurance dont tu nous as dotées pour la réalisation de ce travail, mais aussi pour la grâce que Tu nous accorde en nous permettant la soutenance de notre thèse aujourd'hui.

#### A mon Père FEU VAKOUSSE DIABATE

Homme exceptionnel

Homme au grand cœur

Homme tendre et aimable

Qui a été un merveilleux père pour moi. Que le tout puissant veille sur toi.

Je te dis grand merci du fond du cœur.

#### A ma mère FEUE DIABATE FATOUMATA

Femme exceptionnelle,

Femme au grand cœur,

Femme tendre et aimable,

Qui m'a toujours conseillé et soutenu,

Qui n'a jamais cessé de m'apporter son aide dans toutes les situations auxquelles j'ai pu être confronté.

Que Dieu veille sur toi

Je te dis grand merci du fond du cœur.

# **REMERCIEMENTS**

A

### Mon maitre, ma Directrice de thèse

Le professeur FOFIE YVETTE, professeur agrégé

Vous avez dirigé cette thèse malgré votre emploi du temps très chargé. Votre simplicité et votre disponibilité nous ont beaucoup marquées. Vos exceptionnelles qualités professionnelles et humaines sont pour nous objet d'admiration et de respect.

Veuillez trouver ici cher maître l'expression de notre infinie gratitude et notre profond respect.

•

A

# Tous les enseignants de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Je vous témoigne de ma sincère gratitude pour la connaissance que vous nous aviez inculquées durant cette formation

Au

Personnel Administratif et technique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Je vous témoigne de ma reconnaissance pour votre grande contribution à notre formation

#### A

#### L'ADEPHARM

Merci pour cette confraternité crée entre tous les étudiants en pharmacie. Merci surtout au président Docteur Konan Yao Eric, homme de grande valeur.

Merci à tous ceux qui de près ou de loin nous ont soutenus.

#### Aux

#### **PHARMACIENS**

- TOLO AWA;
- DJAHA KONAN FRANCIS:

Merci pour votre soutien et vos précieux conseils dans le métier et surtout pour votre patience durant mes travaux

Dr FOFANA MAMADOU YASSINE, Directeur des laboratoires Galefomy de Bouake

Du fond du cœur je te remercie pour tous ce que vous avez fait. Qu'Allah vous accorde sa miséricorde.

Au

# Personnel des Pharmacie SAFIR ET PHARMACIE TIMA

Merci à tout ce beau personnel pour la convivialité qui règne dans cette pharmacie.

#### Aux

## Pharmaciens 7 E toiles (P7E)

Vous êtes une promo spéciale, solidaire.

Merci pour la confraternité qui règne dans cette promotion.

# A Mes Frères et sœurs de la famille Diabaté

Merci pour l'amour et la fraternité dont vous m'avez témoignée et continuez de me témoigner.

#### A

#### TOKPA ROSE FATIM

Femme de principe au grand cœur, merci pour tout,

Merci pour ton aide et ton soutient.

Sache que le meilleur reste à venir.

# A NOS MAÎTRES ET JUGES

## A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENTE DE JURY

#### Madame Le professeur KONE BAMBA

- ✓ Doyen à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody-Abidjan
- ✓ Professeur Titulaire de Pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody-Abidjan
- ✓ Chef de département de pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de L'Université de Cocody-Abidjan
- ✓ Ancien Directeur de la pharmacie de la Santé Publique (PSP)
- ✓ Expert à l'OMS
- ✓ Membres de plusieurs sociétés savantes

#### Cher Maître,

Votre sérieux et votre attachement au travail bien fait font de vous un homme admirable. Vous nous avez fait un grand honneur en nous acceptant dans votre Service. Le mérite de ce travail ne peut que vous revenir.

Permettez-nous, cher Maître, de vous remercier pour nous avoir confié ce travail et de vous affirmer notre profonde gratitude.

#### A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

#### Madame le professeur FOFIE N'Guessan Bra Yvette

- ➤ Ancienne interne des hôpitaux de cote d'Ivoire
- ➤ Diplôme de Docteur d'état en pharmacie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Cocody
- ➤ DEA de Pharmacodynamie-Biochimique option substances naturelles
- ➤ Maître de conférences agrégé en pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Pharmacienne Pharmacognosiste au Laboratoire National de santé public
- ➤ *Membre de la société pharmaceutique de côte d'ivoire (SOPHACI)*
- ➤ Membre de la Société africaine de chimie (SOACHIM)

#### Cher Maître,

C'est un honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Vous n'avez cessé de cultiver en nous l'esprit de l'excellence.

L'occasion nous est donnée aujourd'hui d'exprimer notre respectueuse admiration et notre fierté de vous avoir comme directeur.

Merci cher Maître.

Que Dieu vous comble de toutes ses grâces!

#### A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE

#### Monsieur le professeur MANDA PIERRE

- ➤ Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- ➤ Maitre de Conférences Agrégé de toxicologie
- ➤ Pharmacien des Hôpitaux
- Enseignant-chercheur au laboratoire de toxicologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan

#### Cher Maître,

Votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait nous ont amené à porter notre choix sur votre personne.

Merci pour la promptitude avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Cela confirme votre humilité, votre disponibilité et votre simplicité.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Que Dieu vous comble de toutes ses grâces!

#### A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE

#### Madame N'DRAMAN AHA EMMA épouse DONOU

- ➤ Maître-Assistant en Hématologie au département d'Hématologie-Immunologie et Biologie Générale, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologique, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan
- Docteur en pharmacie diplômé de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan,
- > Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 2008),
- Titulaire du CES d'Hématologie, d'Immunologie, de Biochimie et de Parasitologie
- > Titulaire du DEA de Biologie Humaine Tropicale option Hématologie
- > Titulaire du Master II de Biotechnologies, Biosécurité et Bioressources spécialité Biologie fonctionnelle et moléculaire
- > Titulaire de la Maîtrise Professionnalisée de Santé Publique
- Biologiste à l'unité de Néphrologie Pédiatrique du CHU de Yopougon,
- ➤ Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI),
- ➤ Membre de la Société Ivoirienne d'Hématologie-Immunologie-Oncologie-Transfusion Sanguine (SIHIO-TS)
- Membre de la Société Française d'Hématologie (SFH)

Cher Maître,

Je vous sais vraiment gré d'avoir bien voulu juger ce travail et de porter votre regard d'expert sur ce manuscrit. Vos remarques permettront d'améliorer la qualité de cette thèse.

Cher Maître, soyez-en remercié.

#### **SOMMAIRE**

ABREVIATIONS	XXXI
LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES	XXXII
LISTE DES TABLEAUX	XXXIV
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	4
CHAPITRE I : PLANTES MEDICINALES	5
I.DIARRHA®	5
I.1 Euphorbia hirta (Euphorbiaceae)	5
I.2. Mangifera indica L. Anacardiaceae	18
I.3. Erythrina senegalensis	27
I.4.Oriza sativa	35
L5. Adansonia digitata	41
II. Deuxième médicament traditionnel amélioré : PULMA POTION	54
II.1. Crossopteryx febrifuga (Rubiaceae)	55
II.2. Guiera senegalensis (Combretaceae)	63
II.3. Mangifera indica (anacardiaceae)	69
II.4. Citrus limonum (Rutacées)	69
CHAPITRE II : PRINCIPES DE TOXICOLOGIE	79
I.1. Notion de toxicologie	79
I.2. Les voies d'exposition aux produits toxiques	79
I.3. Le cheminement d'un toxique dans l'organisme	81
I.4. L'effet toxique	84
I.5. Les manifestations toxiques : description par quelques organes cibles	88
I.6. L'évaluation des effets toxiques	91

# Contribution à l'étude phytochimique et à l'évaluation de l'innocuité de deux médicaments traditionnels améliorés"

DEUXIEME PARTIE : PROTOCOLE EXPERIMENTAL	97
I. Le cadre d'étude	98
II. Matériels et méthodes	98
II.1. Matériels biologiques	98
II.2. Méthodes d'études	100
II.4. Répartition des animaux	108
II.5 Administrations des substances	109
II.6. Tests biologiques	109
RESULTATS	112
DISCUSSION	123
CONCLUSION	127
REFERENCES	129
INDEX	154

#### **ABREVIATIONS**

OMS : Organisation Mondial de la Santé

MTA : Médicaments traditionnels Améliorés

**UFR** : Unité de Formation et de Recherche

mg : miligramme Kg : kilogramme

Na<sup>+</sup> : Sodium

K<sup>+</sup> : Potassium

HCO<sup>3-</sup> : Bicarbonate

ml : Mililitre

STZ : Streptozocine µg : Microgramme

SRO : Solution de Réhydratation Oral

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

mm : Milimètre

ALAT : Alanine Amino transférase ASAT : Aspartate Amino transférase

pH : Potentiel hydrogéné

UV : Ultra violet

IM : Intra Musculaire

IV : Intra veineux

DDT :

**EDTA** : Ethylène Diamine tetra acetique

GR : Globules Rouges
GB : Globules blancs

**CCMH** : Concentration corpusculaire Moyen en Hémoglobine

VGM : Volume Globulaire Moyen

#### **LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES**

Figure 1a: tige feuillée <i>d'Euphorbia hirta</i>	6
Figure 1b: fleur d'Euphorbia hirta	7
Figure 1 : les différentes parties d'Euphorbia hirta	7
Figure 2a : L'arbre fruitier de <i>Mangifera indica</i>	20
Figure 2b : fruit de Mangifera indica	21
Figure 2c : graine de mangifera indica	21
Figure 3a :L'arbre d' <i>Erythrina senegalensis</i>	27
Figure 3b : fleur d'Erythrina senegalensis	28
Figure 3c : fruit d'Erythrina senegalensis	29
Figure 3d : graine d'Erythrna senegalensis	29
Figure 3d : tronc d'Erythrina senegalensis	30
Figure 3 : les différentes parties de <i>Erythrina senegalensis</i>	30
Figure 4a : plant d'Oriza sativa	36
Figure 4b : grains de riz decortiqué	36
Figure 4c: grain d'Oriza sativa	36
Figure 5a: Arbre d'Adansonia digitata	43
Figure 5b : Fleur d'Adansonia digitata	43
Figure 5c: Grain d'Adansonia digitata	44
Figure 5d: fruit et feuille d'Adansonia digitata	45
Figure 5 : les différentes parties d'Adansonia digitata	45
Figure 6a : Arbre de Crossopteryx februfiga	56
Figure 6b : Fruit de Crossopteryx febrifuga	57
Figure 6c : Fleur de Crossopteryx febrifuga	58
Figure 6 : les différentes parties de Crossopteryx febrifuga	58
Figure 7a : Feuille et fleur de Guiera senegalensis	64
Figure 7b : Fruit de <i>Guiera senegalensis</i>	64

# Contribution à l'étude phytochimique et à l'évaluation de l'innocuité de deux médicaments traditionnels améliorés"

Figure 7c : l'arbuste de <i>Guiera senegalensis</i>	65
Figure 8a : arbre de Citrus limonum	70
Figure 8b : des fleurs de Citrus limonum	71
Figure 8c : fruits de <i>Citrus limonum</i>	71
Figure 8 : les différentes parties de Citrus limonum	71
Graphique 1: poids des rats traités avec le produit DIARRHA.	115
Graphique 2 : poids des rats traités avec le produit Pulma Potion®	116

#### LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux effets toxiques observés sur le foie (Lu, 1992)	89
Tableau II : les formes d'intoxication	92
Tableau III : résultats de l'étude triphytochimique	113
Tableau IV : Recaptilatif de la moyenne de chaque paramètre pour chaque dosage durant quatre semaines	.117
Tableau V : résultats des différents paramètres hématologiques après administration de PULMA POTION	118
Tableau VI : Recaptilatif la moyenne de chaque parametre pour chaque dosage durant les quatre semaines de traitements diarrha	119
Tableau VII : résultats des différents tests d'échantillon des paramètres biochimiques après administration de DIARRHA	119
Tableau VIII : résultats des différents paramètres biochimiques après administration de PULMA POTION	120
Tableau IX : résultats des différents tests d'échantillon des paramètres biochimiques après administration de DIARRHA	.121



L'intérêt des populations pour la phytothérapie n'a cessé de croitre au fil des années. Ce regain d'intérêtse comprend quand on considère les nombreux aspects positifs qu'elle présente. Parmi ceux-ci se trouve sa diversité, sa souplesse, sa disponibilité dans de nombreuses parties du monde, son faible coût, son faible niveau de participation technologique, et son importance économique grandissante (OMS, 2002). Cet engouement manifeste pour la phytothérapie ne tient cependant pas compte de certains aspects de celle-ci qui apparaissent encore pour la communauté scientifique comme des défis à surmonter. C'est le cas de son innocuité, de sa qualité et de son efficacité. En effet, les preuves recueillies qui soutiennent ces aspects, comme par exemple le recours au long des siècles à grand nombre de pratiques préconisées par la médecine traditionnelle en général et l'expérience transmise de génération en génération, sont jugées trop insuffisantes tant sur le plan quantitatif que qualitatif pour répondre aux critères requis dans le but d'en soutenir l'usage à l'échelle mondiale. Des recherches scientifiques sont toujours nécessaires pour étayer ces constatations (OMS, 2000). Deux médicaments traditionnels améliorés (MTA) que sont **DIARRHA** (Euphorbia hirta L., Mangifera indica et Erythrina senegalensis et Oriza sativa) et PULMA POTION (Crossopteryx febrifuga, Guiera senegalensis, Mangifera indica, Citrus limonum) ont été mise au point par le Dr FOFANA MAMADOU YASSINE, Pharmacien, à partir de recettes ancestrales pour être utilisés respectivement comme anti-diarrhéique et antitussifs. Mais aucune donnée sur l'innocuité de ces préparations à base de mélange de plantes n'est disponible. Cet écart a suscité la mise en œuvre de ce travail qui a consisté à étudier l'innocuité des deux médicaments traditionnels améliorés chez le rat. L'objectif principal de cette étude a été de mettre en évidence les effets potentiels pour la santé humaine associés à consommation. Plus spécifiquement, il s'est agi de :

- Rechercher l'effet sur la perte de poids des rats de laboratoire par la consommation quotidienne des médicaments traditionnels améliorés pendant 30 jours
- Rechercher les effets des médicaments traditionnels améliorés sur quelques éléments sanguins

Ce travail est le fruit de la collaboration entre le laboratoire de pharmacognosie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques et Docteur FOFANA MAMADOU YASSINE, pharmacien-chercheur, fondateur des laboratoires *Galefomy*.

# PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE

## **CHAPITRE I: PLANTES MEDICINALES**

## I.DIARRHA®

Le premier médicament traditionnel amélioré est un anti diarrhéique constitué d'une combinaison de plantes que sont :

- Euphorbia hirta (Euphorbiaceae) L.
- Mangifera indica (Anacardiaceae) L.
- Erythrina senegalensis (Papilionaceae) L.
- Oriza sativa (Poaceae) L.
- Adansonia digitata (Combretaceae) L.

# I.1 Euphorbia hirta (Euphorbiaceae)

# I.1.1. Taxonomie et situation géographique

Domaine: Biota

Sous-Règne : viridaeplantae

Infra-Règne : Streptophyta

Classe: *Equisetopsida* 

Cladus: Tracheophyta

Claudus: Spermatophyta

Sous-Classe: Magnioliidae

Super-Ordre : Rosanae

Ordre: *Malpighiales* 

Famille: Euphorbiaceae Juss.,

Sous-Famille: Euphorbioideae

Tribu: Euphorbieae

Sous-Tribu: Euphorbiinae

Genre: Euphorbia L.

Espèce : Euphorbia hirta L.

(Source: <a href="https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/452876/tab/taxo">https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/452876/tab/taxo</a>)

Consulté le 27/01/2019 à 11:05

*Euphorbia hirta* est une petite plante herbacée, très répandue dans toutes les régions tropicales et subtropicales du monde.



<u>Figure 1a:</u> tige feuillée *d'Euphorbia hirta* (source: medicina-oculta.samael.org ) consulté le 27/01/2019



<u>Figure 1b</u>: fleur d'*Euphorbia hirta* (source : <u>flickr.com</u> ) consulté le 27/01/2019

Figure 1 : les différentes parties d'Euphorbia hirta

# I.1.2. Phytochimie

La plante contient :

Polyphénols tel que :

- Des tanins galliques et pyrogalliques
- Des acides phénoliques notamment l'acide caféiques, acide chlorogénique, acide p-coumarique, acide férulique, l'acide ellagiques et l'acide gallique
- Différents flavonoïdes ont été isolés dans la plante, tels que la xanthorhamnine, le kaempférol, le 3-glucuronyl-kaempférol, ainsi que le quercétol et ses dérivés (quercitrin, rhamnoglucosyl-3-quercétol, chlorogényl-3-rhamnoside quercétol, 3-β-D-glucuronyl-quercétol).
- Des leucoanthocyanes et anthocyanes ont été identifiés ; il s'agit du leucocyanidol et de deux anthocyanosides (cyanidine-3,5-diglucoside et pélargonidol-3,5-diglucoside). A noter que les anthocyanosides ont été trouvés dans les feuilles pourpres, qui se développent lorsque la plante croît sur un sol à faible taux d'humidité et exposée à de fortes radiations (Lanhers et coll, 2005).

## Dérivés terpéniques :

• Différents diterpènes ont pu être identifiés. Ces diterpènes se divisent en trois groupes : les dérivés du phorbol (esters du 12-déoxyphorbol; 20-acétate,16-O-α-méthylbutyrate,13-phénylactate du 12-déoxyphorbol; 20-acétate,13-dodécanoate du 12-déoxy-4β-hydroxyphorbol; 20-acétate,13-phénylacétate du 12-déoxy-4β-hydroxyphorbol; 13-décanoate,triacétate du 12-déoxy-4β-hydroxyphorbol), les dérivés du résiniférol (9,13,14-orthophénylacétate du 20-O-acétylrésiniférol) et ceux de l'ingénol (tinyatoxine; triacétate d'ingénol; héxadécanoate d'ingénol).

Parmi les triterpènes, citons l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -amyrine et leurs acétates, la Bétuline, la friédeline, le lupéol, le taraxérol et la taraxérone. A noter la présence de saponosides formés de pentoses (rhamnose) et d'une génine triterpénique. Enfin, des polyterpènes seraient présents dans la plante entière fraîche (**Lanhers** *et coll.*, 2005).

#### Stérols:

Les stérols identifiés sont le cycloarténol, le méthylène-24-cycloartanol, le campestérol, le  $\beta$ -sitostérol et le stigmastérol.

D'après sa composition en triterpènes et en stérols, le latex d'E. hirta serait de type C2, caractérisé par la présence de constituants majeurs tels le cycloarténol et le méthylène-24-cycloartanol, et des constituants mineurs tels la  $\beta$ -amyrine et le lupéol.

(Lanhers et coll., 2005).

## Acides organiques:

La plante contiendrait des acides ascorbique, fumarique, glyoxylique, lactique, malique, pyruvique, shikimique, succinique et tartrique (**Lanhers** *et coll.*, **2005**).

Acides gras, alcools et carbures aliphatiques :

Les acides mélissique, palmitique, linoléique et oléique, le jambulol, l'hexacosanol, les alcools cérylique et myricylique, ainsi que le triacontane et l'hentriacontane ont été identifiés (**Lanhers** *et coll.*, **2005**).

## Acides aminés et dérivés aminés :

De nombreux acides aminés ont été isolés, tels que l' $\alpha$ -alanine, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, l'arginine, l'acide aspartique, l'asparagine, la cystine, la cystéine, l'acide glutamique, la glutamine, le glycocolle, l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la proline, la sérine, la thréonine, la tyrosine, le L-tryptophane et la valine. Des alcools aminés (choline et éthanolamine) ont également été mis en évidence (**Lanhers** *et coll.*, 2005).

#### Glucides:

La présence de divers sucres simples (le galactose, le glucose, le lévulose, le Rhamnose, le xylose), itols (l'adonitol, l'inositol, le sorbitol) et osides (raffinose) a pu être confirmée (**Lanhers** *et coll.*, **2005**).

## Composés minéraux :

Parmi les éléments métalliques identifiés dans la plante, citons l'aluminium, le calcium, le cuivre, le fer, le magnésium, le molybdène, le Nickel, le plomb, le potassium, le silicium, le sodium, le titane, le Vanadium et le zinc (**Lanhers** *et coll.*, 2005).

# I.1.3. Usages traditionnels

#### > Utilisation des feuilles

Les feuilles seules sont souvent retrouvées pour des indications similaires à celles de la plante entière ou de la partie aérienne.

En usage interne, elles sont utilisées malaxées dans de l'eau froide, simplement mâchées, cuites à l'étuvée avec des arachides, séchées et pilées puis absorbées avec du lait, fermentées, sous forme de décocté, d'infusion, de cigarettes. Si les préparations sont souvent absorbées, elles peuvent également être utilisées en lavement dans certains cas (Lanhers et coll., 2005).

C'est ainsi que ces parties végétales sont mises à profit pour leurs effets :

- Anti-dysentériques (Haïti, Nigeria, Soudan, Togo),
- Anti-diarrhéiques (République centrafricaine),
- Anti-asthmatiques (parfois en association avec *Datura metel*) (Afrique de l'est, Haïti, Philippines),
- Galactagogues (parfois en association avec *Ficus thonningii*) (Afrique de l'est, Gabon, Ghana, Togo).
  - Elles sont également utilisées pour
- Faciliter l'accouchement (République centrafricaine),
- Comme anti-infectieux dans le traitement des gonorrhées (Nigeria),
- Des filarioses (Cameroun),
- Des brûlures d'estomac (Afrique de l'est),
- Des lithiases rénales (Haïti) ;
- Par ailleurs, leurs effets diurétiques sont aussi connus en Haïti.
- Enfin, en Côte d'Ivoire, ils sont employés dans le traitement du retard à la marche de l'enfant (en association avec *Dissotis rotundifolia*) (Lanhers et coll., 2005).

## En usage externe:

Les feuilles peuvent être utilisées fraîches, ramollies au feu ou séchées, sous forme de décoction. C'est parfois leur suc qui est utilisé seul. Les préparations peuvent être appliquées localement, instillées dans les yeux, utilisées en bains, ou sous forme de cataplasmes (Lanhers et coll., 2005).

## On retrouve cet emploi pour :

- Les effets galactagogues (en association avec Ficus thonningii) au Togo,
- Des effets cicatrisants (Afrique de l'est, Cameroun, Côte d'Ivoire, Ghana, Nigeria, Soudan).
- Le traitement des furoncles (Afrique de l'est), certaines tuméfactions de la gorge ou des bras (Afrique de l'est),
- Divers troubles oculaires (Afrique de l'est et de l'ouest),
- La fièvre (République centrafricaine),
- Les filarioses (Cameroun).
- Enfin, un mélange de feuilles et de racines pilées est utilisé en massage de l'abdomen, pour le traitement du paludisme du jeune enfant (République centrafricaine).

## (Lanhers *et coll.*, 2005).

## Utilisation du latex

Son emploi en usage interne est relativement limité, citons :

- Son utilisation en lavement, pour ses effets anti-dysentériques (Congo) ;
- Délayé dans de l'eau, il aurait des effets purgatifs (Cameroun) ;
- Enfin, ses propriétés galactagogues sont reconnues au Cameroun et en Côte d'Ivoire.

Il est plus largement employé en externe, notamment par massage, instillation dans les yeux ou en compresse.

• Des effets galactagogues lui sont conférés en Côte d'Ivoire et au Mali,

- En Oubangui il est appliqué sur les seins, en cas d'engorgement,
- En République de Malawi il est utilisé pour accroître le développement de la poitrine.
- Il est souvent utilisé dans le traitement de divers troubles oculaires, tels que les conjonctivites, les taies et les ulcères de la cornée, la cataracte (Afrique tropicale et de l'est dont la Côte d'Ivoire, Liberia, Nigeria, République centrafricaine et l'Asie Inde, Malaisie, Petites Antilles,).

Parmi les autres effets largement mis à profit du latex, citons :

- Les effets antiseptiques et cicatrisants (Cameroun, Côte d'Ivoire, Haute-Volta, Liberia, Nigeria, Sénégal, îles Sunda d'Indonésie, Togo).
- Le traitement de la gale (Cameroun),
- Le traitement des aphtes (Ceylan, Inde),
- Le traitement de diverses affections cutanées telles que les furoncles ou les verrues (Afrique de l'est, Argentine, Inde, Jamaïque, République centrafricaine, Yémen), pour éliminer le ver de Guinée (Burkina Faso),
- Pour traiter certaines formes de tuméfactions notamment au niveau de la gorge ou des bras (Afrique de l'est).
- Enfin, son pouvoir antidote, vis-à-vis des poisons de flèches, est reconnu au Liberia et en République de Malawi tandis qu'il est utilisé comme "talisman" contre les scorpions au Burkina Faso (Lanhers et coll., 2005).
  - > Utilisation des racines
- Ces parties végétales sont moins employées.
- Consommées avec du jus de citron, elles sont réputées purgatives (Liberia).
- Pilées avec les feuilles, elles sont employées pour traiter le paludisme du jeune enfant (République Centrafricaine) ;

 L'eau de macération de ces racines pilées est consommée pour faciliter les couches, en Oubangui, où l'on utilise l'écorce de racines pour soigner les verrues. En Inde, elles sont utilisées contre les morsures de serpents (Lanhers et coll., 2005).

# I.1.1.4. Données pharmacologiques et toxicologiques

Un extrait aqueux lyophilisé exerce une activité analgésique centrale par un effet protecteur chez la souris vis à vis des *stimuli* douloureux chimiques (20 mg/kg) et thermiques (25 mg/kg) (**Lanhers** *et coll*, **1991**).

Des extraits aqueux lyophilisés exercent une action anti-inflammatoire dose-dépendante par voie i.p. à partir de 100 mg/kg vis-à-vis de l'œdème de la patte de rat induit par la carragénine (**Lanhers** *et coll*,1991).

Des extraits aqueux lyophilisés aux doses de 100 et 400 mg/kg réduisent la température corporelle des souris ayant reçu une administration de levures. (Lanhers *et coll*, 1991)

Une activité anti diarrhéique a été démontrée avec des décoctions lyophilisées (350 et 700 mg.kg-1 dissout dans 0,5 ml d'eau distillée) sur le transit intestinal. La quercitrine, un composé flavonique, pourrait être impliquée dans cet effet. (Galvez J. et coll. 1993,)

E. hirta présente des effets spasmogéniques in vitro et anti diarrhéiques in vivo. (Kangang et coll.,2001)

D'autres auteurs ont mis en évidence un effet antispasmodique de la fraction poly phénolique d'*E. hirta* sur des tests *in vitro*. (**Tona** *et coll.*, **2000**)

Les travaux de **Johnson** *et coll*. (1999) montrent que des extraits aqueux et alcooliques de feuilles d'*Euphorbia hirta* présentent un effet diurétique dose-dépendant chez le rat.

Des études comportementales de psychopharmacologie ont permis de démontrer chez la souris des propriétés sédatives à doses élevées (100 mg de

plante sèche par kg et plus), et des effets anxiolytiques à faibles doses (12,5 à 25 mg de plante sèche par kg) (**Lanhers** *et coll.* **1990**).

Les mises en œuvre successives de diverses fractions ont permis de retrouver spécifiquement cet effet biologique dans la fraction butanolique. (**De Saqui-Sannes G., 1971**)

La toxicité sur l'homme est pratiquement nulle et les essais cliniques apportent la preuve qu'*Euphorbia hirta*, utilisée sous forme d'extrait hydro alcoolique buvable, est très efficace contre les symptômes de la dysenterie amibienne et réalise une négativation coprologique rapide et durable (**Ridet J. et A. Chartol, 1964**; **Tona** *et coll*, **1999**). La fraction poly phénolique exerce un effet amoebicide dans des tests in *vitro*. (**Tona** *et coll*, **2000**)

Les études antibactériennes menées sur des lignées de cellules Vero montrent une inhibition totale des micro-organismes à une concentration de 100 µg/ml pour *Shigella flexneri* et de 200 µg/ml pour *Shigella dysenteriae* (**Vijaya**, *et coll.*,1995).

Elle possède également des propriétés antibactériennes (*Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Shigella shiga*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholera*) (**Pousset**, **1979**; **Iserin**, **1996**; **Nicolas**, **1999**).

Les activités antibactériennes et antifongiques des extraits aqueux et organiques (acetone, chloroforme, benzène, butanol, éthanol, dimethylformamide et diethyl éther) des feuilles d'Euphorbia hirta ont été étudiés contre les espèces bactériennes (Pseudomonas putida, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Aeromonas liquefaciens et lcaligenes spp.) et fongiques (Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus erythrocephalus et Fusarium spp.).

Tous les extraits ont montré une activité antibactérienne contre toutes les bactéries testées excepté les extraits aqueuses et butanoliques qui n'ont montré aucune activité contre *Klebsiella pneumonia* et *Aeromonas liquefaciens*. Toutefois l'extrait éthanolique a montré une activité élévé contre *Pseudomonas* 

putida, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Aeromonas liquefaciens.

L'extrait du demethylformamide a montré une grande activité contre Aspergillus niger, l'extrait butanolique contre Aspergillus flavus, l'extrait éthanolique contre Aspergillus fumigates et l'extrait benzenique contre Aspergillus erythrocephalus (Jenifer et coll., 2014).

Les feuilles d'*Euphorbia hirta* possèdent un effet anti oxydant. En effet, le pouvoir réducteur des extraits de feuilles est comparable à celui de l'acide ascorbique et est dose dépendant (**Basma** *et coll.*, 2011).

L'extrait éthanolique de toute la partie aérienne *d'Euphorbia hirta* possède des effets anti-inflammatoires chez le rat. Il inhibe significativement l'œdème de la patte du rat provoqué par du dextran (**Singh** *et coll.*, **2006**).

Différentes doses de l'extrait éthanolique *d'Euphorbia hirta* ont été utilisé pour le traitement adjuvant des arthrites provoquées par une injection au niveau de la plante des pieds des rats d'une suspension fraîchement préparée de *Mycobacterium tuberculli* tué par la vapeur. Après administration, on constate une diminution des facteurs de l'inflammation tels que les interleukines, les interférons et les facteurs de la nécrose tumorale.

## (Lee et coll., 2008; Fayaz et coll., 2013;)

L'extrait méthanolique de la partie aérienne entière *d'Euphorbia hirta* a montré une activité antihistaminique et immunosuppressive sur des modèles d'animaux. Ils inhibent la dégranulation des mastocytes dans le péritoine des rats. Il prévient l'accumulation des polynucléaires éosinophiles et l'activité de la peroxydase des éosinophiles et reduit la quantité des protéines contenu dans les fluides broncho-alvéolaires dans l'asthme (**Singh** *et coll.*, **2006**).

L'extrait ethanolique *d'Euphorbia hirta* a entrainé une diminution significative du taux de glucose chez des rats chez qui un diabète a été provoqué par administration d'alloxan. Le même effet a été observé chez des rats chez qui

on a administré un extrait aqueux après avoir un diabète par gavage (Uppal et coll., 2012; Fofié et coll., 2014).

L'effet antiulcéreux d'Euphorbia hirta a été étudié dans certains ulcère induit chez des rats. Euphorbia hirta à la dose de 200 à 400 mg/kg inhibe significativement la formation d'ulcère et réduit la sécrétion gastrique. Le potentiel gastro-protecteur d'Euphorbia hirta est dû à la sécrétion gastrique du mucus et à son action anti-sécrétoire (Rathnakumar et coll., 2013)

L'effet cicatrisant de l'extrait éthanolique *d'Euphorbia hirta* a été évalué sur des rats sur lesquels on a effectué des excisions. L'extrait a été formulé sous forme de pommade (5% et 10% E/E). On a observé la contraction des plaies par intervalle de temps. Aux deux concentrations, les extraits ont permis une diminution significative des plaies (**Rathnakumar** *et coll.*, **2013**)

L'effet antidiurétique de l'extrait des feuilles *d'Euphorbia hirta* a été observé chez le rat. Les extraits aqueux et ethanoliques (50 et 100 mg/kg) de la plante provoque une production des urines temps dépendant. L'extrait aqueux augmente l'excrétion urinaire du Na<sup>+</sup>, du K<sup>+</sup>, et du HCO<sup>3-</sup>. Tandis que l'extrait ethanolique augmente l'excrétion du HCO<sup>3-</sup>, diminue les pertes en K<sup>+</sup> et a un effet minime sur l'élimination rénale du Na<sup>+</sup> (**Johnson** *et coll.*, **1999**).

L'administration d'une solution aqueuse lyophilisée d'un échantillon de la plante à des rats a montré une augmentation significative de l'activité des plaquettes (Arollado et coll., 2013)

L'extrait polyphénolique de la plante entière inhibe la croissance d'Entamoeba hystolytica, la concentration minimale active est de 10 pg/ml (Tona et coll., 2000)

Certains composés isolés de l'extrait méthanolique de la partie aérienne telque l'hétéroside flavonol qui est l'afzéline, la quercitrine, et la myricitrine. Tous ces composés ont montré une inhibition de la prolifération de *Plasmodium falciparum*.(**Kumar** *et coll.*, **2010**)

L'effet antihelminthique de l'extrait aqueux brut a été étudié au Nigéria sur 20 chiens naturellement contaminés par des nématodes. Ces chiens ont été réparties en deux lots. Un lot a reçu par voie orale la dose d'extrait aqueux et le deuxième lot a reçu la même dose par voie intramusculaire. Le traitement a duré deux semaines. La numération des œufs dans les fèces a montré une réduction significative très remarquable. Cette réduction a été plus prononcé chez les chiens ayant reçu une administration orale (**Adedapo** *et coll.*, **2005**)

L'effet hépato-protecteur a été évalué chez des rats chez qui on a provoqué des lésions au niveau du foie par du paracétamol et du Chloroforme. L'extrait hydroalcoolique de la plante entière a montré une activité hépato-protectrice à la dose de 125 et 250 mg/kg. Une diminution du taux sérique des transaminases a été constaté (**Tiwari** *et coll.*, **2011**).

# I.2. Mangifera indica L. Anacardiaceae

# I.2.1. Taxonomie et situation géographique

**Domaine**: Biota

**Règne** : *Plantae* 

Sous-Règne : Viridaeplantae

**Infra-Règne**: Streptophyta

**Classe**: Equisetopsida

Cladus: Tracheophyta Sinnott

**Cladus**: Spermatophyta

**Sous-Classe** : Magnoliidae

**Super-Ordre** : Rosanae

**Ordre**: Sapindales

Famille: Anacardiaceae

Sous-Famille: Anacardioideae

**Tribu**: Anacardieae

**Genre** : Mangifera *L*.,

Espèce: Mangifera indica L., 1753

(source: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/446894/tab/taxo ) consulté le

30/01/2019

C'est un arbre originaire des Indes. Il fut introduit en Afrique occidentale au  $16^{\text{ème}}$  par les portugais. Excellent arbre d'ombrages, il est largement cultivé dans les pays tropicaux pour son fruit (**Kerarho et Adam,1974**).

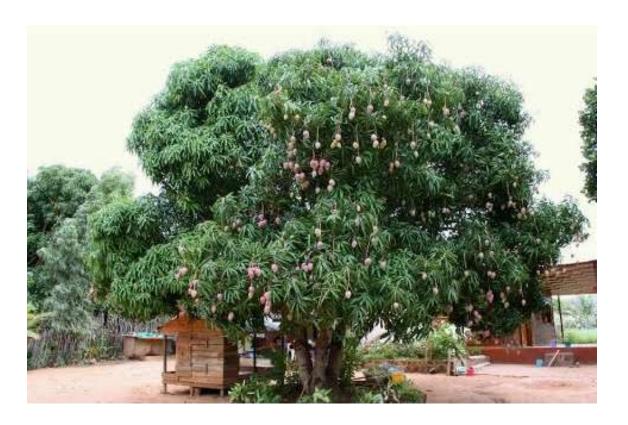


Figure 2a : L'arbre fruitier de *Mangifera indica* (source : atoo.ci ) consulté le 30/01/2019



Figure 2b : fruit de Mangifera indica

(source: montraykreyol.org) consulté le 30/01/2019 à 12:36



Figure 2c : graine de mangifera indica

(source: www.snv.jussieu.fr) consulté le 30/01/2019 à 12:37

## I.1.2.1 Phytochimie

Feuilles:

Les différents organes du manguier, en particulier les feuilles les tiges, les écorces, les graines sont riches en tanins. Les travaux de **Sissi** *et coll*, ont élucidé la nature des différents composés phénolitiques des feuilles et des écorces. Ils ont mis en évidence dans ces organes des composés tel que :

L'acide gallique, l'acide ellagique, la quercétine, le kaempférol.

Ils ont également mis en évidence des sucres qui sont le galactose, le glucose, l'arabinose, le rhamnose et des quantités importantes d'un pigment jaune. Ce pigment identifié à la mangiférine du fruit est un hétéroside du groupe xanthone.

**Sissi** *et Coll* ont d'autre part identifié, dans les feuilles et les écorces de toutes les variétés, les acides quinique et shikimique.

**Jacquemain** a particulièrement étudié les feuilles de l'espèce ivoirienne, commune en Afrique noire (*Mangifera indica L*). Elles se révèlent riches en phénols appartenant à six catégories : anthocyanes, flavanoles 3 , flavane diols-3, 4 , flavanols , xanthones et tanins galliques. Les feuilles contiennent encore une huile essentielle à terpènes et sesquiterpènes.

#### Fleurs, Fruits et graines :

Les fleurs renferment aussi une huile essentielle dans laquelle ont été identifiés, α pinène, limonène, mangiférone. Les capitules floraux contiennent des quantités assez importantes de gallate d'éthyle, surtout quand ils sont bien mûrs, et il a été trouvé en petites quantités dans les graines, un glucoside cyanogénétique, la linamarine. Quatre substances de croissance ont été isolées de la fraction éthéro soluble des extraits alcooliques des fruits et des graines de manguier d'origine indienne (**Kerarho et Adam,1974 ; Daniel fortin,1990**).

#### L'écorce du tronc :

L'étude phytochimique de l'écorce du tronc a mis en évidence la présence : La mangiférine (constituant majoritaire), des flavonoïdes et des flavonols tels que la quercétine, la catéchine et l'épicatéchine. Cette etude a aussi montré la présence de phénols, des terpenoïdes, des sucres et des saponines, certains composés phénoliques, des acide benzoïques et leurs propylester, des sucres libres (le galactose, le glucose et l'arabinose et des polyols libres (le sorbitol, le myoinositol et le xylitol)

Certains composés volatiles y ont été extrait. Il s'agit de la bêta-relemens, l'aromandrène, l'alpha-guaiene la bêta-endesmole, la bêta-sitrosterol et la bêta-campesterp. Il y'a aussi des sesquiterpènes. Les acides gras trouvés sont l'acide palmitique, l'acide oléique et linoléique, des traces d'acide myristique et des esters acides.

Certains acides polyinsaturés et dicarboxyliques a activités biologiques telques l'acide éicosatriénoïques, l'acide succinique et l'acide malonique y ont été trouvé (**Nunez-selles et coll., 2005**)

## I.2.2. Usages traditionnels

- l'amande grillée, pillée et réduite en poudre est prescrite pour éliminer les vers intestinaux.
- Dans les iles Comores, les tradipraticiens de santé conseillent la décoction de 3 à 4 feuilles dans 250 ml d'eau pour traiter la fièvre jusqu'à guérison (Comores).
- Au Sénégal, différentes préparations astringentes de l'écorce et des feuilles sont utilisées comme antidiarrhéique et antidysentérique. Pour ce cas, les jeunes feuilles tendres sont simplement consommées avec une noix de kola blanche.

Les feuilles sont utilisées pour leurs effets hypotensives, et aussi dans le traitement de certains troubles mentaux.

La matière gommo-résineuse qui exsude du tronc et des tiges est quelques fois prescrite en association avec d'autres drogues comme fébrifuge sudorifique.

- Au Mali, les tradipraticiens bambaras préconisent la décoction des feuilles tendres pour le traitement de la maladie du sommeil. Les feuilles sèches, en infusion, s'utilisent comme ascaricide (**Traoré,1983**).
- Au Niger les racines sont utilisées contre la diarrhée ; les feuilles et les écorces en décoction contre la fièvre (Kerarho et Adam,1974 ; Daniel fortin,1990).

Le tronc et les feuilles ont des propriétés astringentes et sont utilisés comme lotion pour soulager les maux de dents, des maux de gencives, les maux de gorges ou en infusion dans le traitement du paludisme, de la diarrhée et la dysenterie (Olivier-Baver, 1986).

# I.2.3. Données pharmacologiques et toxicologiques

L'extrait de l'écorce de la racine est riche en mangiférine, en vitamine C, en vitamine E en bêta-carotène qui sont de puissants antioxydants. Ces composés confèrent à l'extrait une activité antioxydante (Sanchez et coll., 2000).

50% de l'extrait phénolique des feuilles de *Mangifera indica* ont montré un effet hypoglycémiant significatif à la dose de 250 mg/kg chez les rats après leur avoir administré de la streptozotocine qui induit un diabète chez ces animaux. Cette action est due à la stimulation des cellules bêta en stimulant la production d'insuline (**Sharma et coll., 1997**).

L'effet de l'extrait aqueux de feuilles de *Mangifera indica* sur la glycémie chez des rats normoglycémiques et hyperglycémiques induits par la streptozotocine (STZ) a été évalué. Les résultats indiquent que l'extrait aqueux des feuilles de *Mangifera indica* possède une activité hypoglycémique. Cette action peut être due à une réduction de l'absorption du glucose au niveau de l'intestin (**Aderibigbe et coll., 1999**).

L'éffet antiallergique de *Mangifera indica* a été étudié sur le Vimang qui est un extrait aqueux de la plante qui a été élaboré au Cuba. L'étude visait à déterminer les propriétés anti-allergiques de vimang et de la mangiférine, une C-glucosylxanthone isolée à partir d'extrait de *Mangifera indica*. Les résultats montent des propriétés anti-allergiques de Vimang sur des modèles allergiques, et suggèrent également que cet extrait naturel pourrait être utilisé avec succès dans le traitement des troubles allergiques. La mangiférine, le composé majeur de Vimang, contribue aux effets anti-allergiques de l'extrait (**Rivéra et coll., 2006**).

Dans un modèle de souris néonatale, la mangiférine à 100 mg / kg a une activité inhibitrice sur *Cryptosporidium parvum* similaire à la même dose (100 mg / kg) d'un médicament actif, la paromomycine (**Perrucci et coll., 2006**)

L'activité antipaludique in vitro de l'extrait de chloroforme: méthanol (1: 1) de *Mangifera indica* a été évaluée. L'extrait a montré une bonne activité sur *P. falciparum* in vitro avec une inhibition de la croissance de 50,4% à 20 µg / ml (**Bidla et coll., 2004**).

La potentielle activité anti-diarrhéique des d'extraits méthanoliques et aqueux des graines de *Mangifera indica* a été évaluée dans le cadre d'une diarrhée expérimentale, induite par l'huile de ricin et le sulfate de magnésium chez la souris. Les résultats montrent que les extraits de *Mangifera indica* ont une activité antidiarrhéique significative et qu'une partie de l'activité de l'extrait méthanolique peut être attribuée à son effet sur le transit intestinal (**Sairam et coll., 2003**).

Les effets analgésiques et anti-inflammatoires de l'extrait de *Mangifera indica* (Vimang) ont été étudiés. Il a été prouvé que les polyphénols trouvés dans l'extrait expliquaient les activités rapportées (Garido et coll., 2001).

Dans une technique de diffusion *in vitro* sur gélose, la mangiférine a montré une activité contre 7 espèces bactériennes, *Bacillus pumilus*, *B. cereus*, *Staphylococcus aureus*, *S. citreus*, *Escherichia coli*, *Salmonella agona*,

Klebsiella pneumoniae, 1 levure (Saccharomyces cerevisiae) et 4 champignons (Thermous aurantiacus, Trichoderma reesei, Aspergillus flavus et A. fumigatus) (Stoilova et coll., 2005).

Des études pharmacologiques réalisées par **Awe** *et al*, sur l'extrait méthanolique de l'écorce de tige de *Mangifera india* s'est révélé efficace dans la suppression du début de l'infection palustre. Il a aussi montré un effet antipyrétique prouvé par la réduction de la température rectale des souris mises en hyperthermie par injection de levure.

(Daniel Fortin,1990; Kerarho,1974)

## INTOXICATION

L'absorption des préparations à base de feuilles, tiges, écorces, provoque des phénomènes d'irritation stomacale et rénale, de même que la consommation exagérée peut donner lieu à des réactions à type allergiques.

# I.3. Erythrina senegalensis

# I.3.1. Taxonomie et situation géographique

*Erythrina senegalensis* ou arbre corail est une espèce du *Erythrina* qui contient environ 163 espèces et fait partie de la famille des *Fabaceae*. L'espèce type du genre est *Erythrina corallodendron*.

Erythrina senegalensis provient de l'Afrique de l'Ouest et le Soudan.

http://fr.hortipedia.com/index.php?title=Erythrina\_senegalensis&printable=yes (Consulté le 21/02/2019 à 9 : 11)



Figure 3a :L'arbre d'*Erythrina senegalensis* (Source : <u>frank-alina-afrika17.travellerspoint.com</u>) Consulté le

21/02/2019 à 10 :02



Figure 3b : fleur d'*Erythrina senegalensis*(Source : <a href="https://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantes-medicinales-erythrine.1615846.8.html">https://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantes-medicinales-erythrine.1615846.8.html</a>) Consulté le 21/02/2019 à 9 :31

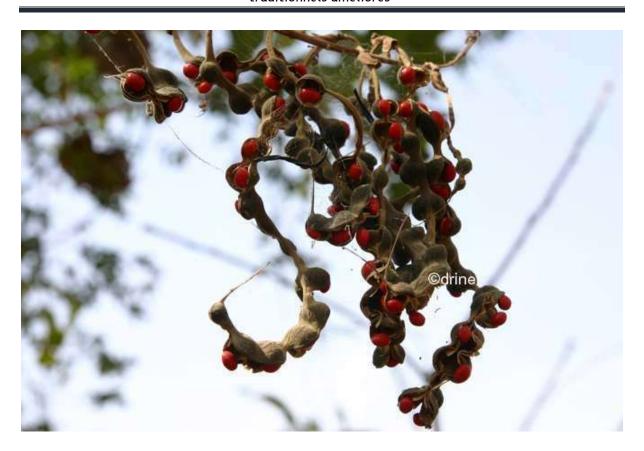


Figure 3c : fruit *d'Erythrina senegalensis* (Source : fasobrousse.e-monsite.com/pages/vegetaux/page-13-1-1.html) consulté le 21/02/2019 à 10 :10



Figure 3d : graine *d'Erythrna senegalensis* (source : <u>indexmedicus.afro.who.int</u>) consulté le 21/02/2019 à 10 : 13



Figure 3d : tronc *d'Erythrina senegalensis* (Source : http://fasobrousse.e-monsite.com/pages/vegetaux/page-13-1-1.html) consulté le 21/02/2019 à 10 :17

Figure 3 : les différentes parties de Erythrina senegalensis

# I.3.2. Phytochimie

Une base curarisante, l'érythroïdine, a été découverte dans les graines de l'espèce américaine (*E. americana*) en 1937. Par la suite ont été isolés de *E. senegalensis* les composés suivants : hypaphorine, érysodine et érysopine. Une analyse ayant porté sur les graines d'origine guinéenne a montré que les graines contenaient une fraction lipidique, un extrait alcoolique, des alcaloïdes libres, et des alcaloïdes totaux libérés. (**Kerharo et Adam, 1974**). Des traces d'alcaloïdes ont été signalés dans les racines de *E. senegalensis* (**Kerharo et Adam, 1974**).

**Keum** *et coll.* ont isolé de cette espèce, deux isoflavonoides : érysenegalenseine N et érysenegalenseine O.

## (Keum et coll.,1999).

L'etude phytochimique de Erythrina senegalensis a mis en evidence la présence de certains composés chimiques que sont : Prenylflavonoïdes, 8prénylleutone, auriculatine, erysenegalensein Ο, erysenegalensein D, N, alpinumisoflavone 8erysenegalensein derrone, 6, et diprénylgénistéine (Otimenyin et coll., 2010).

La plante contient également

- Des isoflavoniodes : 2, 3 dihydroauriculatine et 6-8 diprénylgénistéine).
- Des flavonoïdes: l'Erybraedin A, le Lonchocarpol A, le prénylisoflavonoïde, et l'Alpumisoflavone.

(Taylor et coll., 1986; Jisuk et coll., 2009)

## I.1.1.3.3. Usage traditionnel

La plante est utilisée contre les troubles gastriques de toutes sortes et la dysenterie. Les extraits de racines sont indiqués dans le traitement de la malaria, de l'aménorrhée, de la stérilité féminine, de la fièvre, du rachitisme, des

maladies du foie et de la vésicule. Les branches sont mâchées comme aphrodisiaque (Maydell,1990).

La plante est aussi utilisée comme diurétique ; elle est indiquée dans le traitement de l'asthme, de l'œdème généralisé et contre l'avortement (**Burkill**, 1985).

Les écorces de tronc sont employées dans les fibromes utérins, les aménorrhées, les maux de ventre ou le paludisme (**Boullard, 2001**).

Erythrina senegalensis est indiquée également dans le traitement de la gonococcie et des candidoses (Ouattara, 2005).

Les écorces de tronc et les racines sont les parties les plus utilisées de cette plante. La décoction de l'écorce de la tige est traditionnellement utilisée par les Bamouns du Cameroun pour le traitement de l'hépatite et de la jaunisse (Moundipa et coll., 2002).

Les feuilles sont utilisées pour traiter le paludisme, les troubles gastrointestinaux, la fièvre, les vertiges, la stérilité secondaire, la diarrhée, la jaunisse, les saignements du nez et les douleurs (**Togola** *et coll.*, **2008**).

Au Sénégal, les feuilles de *Erythrina senegalensis* sont employées pour leurs pouvoirs fébrifuge et cholagogue. Au Mali, une propriété diurétique est accordée à cette plante (**Burkill, 1985**).

Erythrina senegalensis synthétise plusieurs alcaloïdes aux propriétés curarisantes (Boullard, 2001)

En médecine traditionnelle, l'écorce et les feuilles servent à panser les plaies. L'écorce et les racines sont utilisées contre les troubles de l'estomac et comme tonique général. En Gambie et au Sénégal, le suc des feuilles broyées et la sève appliquée sur la plaie pendant 2-3 jours pour favoriser la guérison. Au Ghana et au Nigeria, les feuilles sont pilées et ajoutées à la soupe pour aider à traiter la stérilité (**Doughari** *et coll.*, **2010**).

Au Cameroun et au Nigéria, les préparations faites à partir de différentes parties de la plante sont utilisées pour le bain du corps, en fumigation ou prise par voie orale pour traiter le paludisme, la toux, la pneumonie, les troubles gastro-intestinaux, les morsures de serpent, la jaunisse, le saignement de nez et de maladies vénériennes (**Tepongning** *et coll.*, **2011**).

Au Nigeria, **l'infusion** de la racine est utilisée pour soulager les maux de dents (**Udem** *et coll.*, **2009**).

Une enquête réalisée dans trois régions différentes du Mali a révélé qu'*Erythrina Senegalensis* était utilisé par les guérisseurs traditionnels pour traiter l'aménorrhée, le paludisme, la jaunisse, les infections, les douleurs corporelles et pour les avortements (**Togola** *et coll.*, **2008**).

## I.1.1.3.4. Données pharmacologiques et toxicologiques

Une étude toxicologique réalisée en Côte d'Ivoire a montré que *Erythrina* senegalensis est faiblement toxique. La DL<sub>50</sub> est de 1633 mg/Kg et de 1770 mg/Kg de poids corporelle déterminée respectivement par la méthode de Miller –Tainter et la méthode de Dragsted – Land (**Traoré** et coll, 2002).

Erythrina senegalensis et Kigelia africana sont utilisés pour le traitement de la douleur abdominale chronique dans le nord du Nigéria. L'activités antidiarrhéique de ces plantes ont été évaluées in vivo chez le rat en induisant une diarrhée par l'huile de ricin et in vitro à l'aide d'un jéjunum de lapin isolé. Erythrina senegalensis (500 et 1000 Mg/kg) et Kigelia africana (500 et 1000 mg / kg) ont significativement réduit (P <0,05) la fréquence des selles diarrhéiques et le mouvement propulsif spontané du jéjunum de lapin isolé (anti-motilité) (**Otimenyin** et coll., 2010).

L'extrait d'écorce de la tige a montré des propriétés antimicrobiennes et antifongiques contre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Penicillium notatum* (**Doughari**, **2010**)

L'extrait d'écorce de la tige possède une activité inhibitrice contre la protéase du VIH-1 (Lee et coll., 2009).

L'extrait éthanolique de la racine a montré une forte activité contre Plasmodium falciparum. L'écorce de la tige possède des propriétés hépatoprotectrices (**De** *et coll.*, **2002**).

La toxicité orale aiguë et subaigüe de l'extrait aqueux de l'écorce de tige d'Erythrina Senegalensis, récemment évaluée, n'a montré aucun signe de toxicité.

(Atsamo et coll., 2011).

#### I.4.Oriza sativa

# I.4.1. Taxonomie et situation géographique

**Domaine**: Biota

**Règne**: Plantae

Sous-Règne : Viridaeplantae

**Infra-Règne** : *Streptophyta* 

**Classe**: Equisetopsida

**Cladus**: *Tracheophyta* 

**Cladus**: Spermatophyta

**Sous-Classe**: *Magnoliidae* 

**Super-Ordre**: *Lilianae* 

**Cladus**: Commelinidae

**Ordre**: Poales

Famille : Poaceae

**Sous-Famille** : *Oryzoideae* 

**Tribu** : Oryzeae

**Sous-Tribu** : Oryzinae

**Genre** : Oryza L.

Espèce : Oryza sativa

(Source: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/111793/tab/taxo) consulté le 23/02/2019 à 12:00

Cette plante est connue sous l'appellation de riz. Le riz est surtout cultivé en extrême orient, dans les plaines côtières, les deltas. La culture nécessite la chaleur, l'humidité, et une main-d'œuvre abondante. En Afrique la culture ne suffit pas pour assurer la consommation. On importe du riz particulièrement d'Asie.



Figure 4a : plant d'Oriza sativa (source : <u>nomadicimagery.com</u>) consulté le 23/02/2019 à 10 :01



Figure 4b : grains de riz decortiqué (source : <u>seb-leipzig.de</u> ) consulté le 23/02/2019 à 12 :04



Figure 4c: grain d'*Oriza sativa* (source: <u>fr.123rf.com</u>) consulté le 23/02/2019 à 10 :06

# I.4.2. Phytochimie

L'étude photochimique effectuée montré que le riz contient des composés phénoliques notamment l'acide gallique, l'acide phytique, l'alpha tocophérol, le gamma tocophérol, et Le gamma oryzanol (Anuchita et coll., 2012).

Le riz contient des molecules à haut potentiel énergétique notamment l'amidon, les acides gras telque les triglycérides mono ou polyinsaturés, les composés antioxydants telque la vitamine (tocophérol, le tocochromanol, le gamma oryzanol) (Nantaprapa et coll., 2012).

D'après des expériences, les variétés de riz contiennent des composés phytochimiques tels que des saponines, des terpénoïdes et des tanins. D'autres produits phytochimiques tels que les alcaloïdes, les anthraquinones, les coumarines, les flavonoïdes, les phlobatanins et les hétérosides cardiotoniques se sont révélés absents chez toutes les variétés de riz (Sana et coll., 2015).

Le son de riz est l'un des sous-produits les plus importants et précieux de la transformation du riz. Le son de riz est la source naturelle de plusieurs composés phytochimiques ayant une importance pharmacologique. Le son de riz est riche en huile, en composés phénoliques, en polysaccharides, en protéines et en micronutriments, ainsi qu'en plus de centaines d'antioxydants et de phytonutriments bioactifs connus, tels que le γ-oryzanol, les vitamines B, les tocotriénols, les minéraux, les phytostérols, les polyphénols et les oligoéléments, y compris le zinc, sélénium, magnésium, acides gras oméga-3 et vitamine E. Plusieurs études ont prouvé que les composés phytochimiques contenus dans le son renforcent le système immunitaire (**Park et coll., 2017**).

Le son de riz représente contient de protéines brutes, des fibres et de l'huile. L'huile du son de riz contient des acides gras, des cires, des monoacylglycérols, des diacylglycérols, des triacylglycérols, des alcools triterpéniques, des tocotriénols, des tocophérols et des stérols, de l'acide linoléique, de l'acide oléique et de l'acide palmitique. (Lemos et coll., 2000 ; Da silva et coll., 2006 ; Oliveira et coll., 2011)

## I.1.4.3. Usage traditionnelle

En Philippines, l'extrait du son de riz est utilisé comme une excellente source de vitamine B pour prévenir et guérir le béribéri (**Umadevi** *et coll.*, **2012**).

En Malaisie, la bouillie de riz immature peut être utilisée comme une lotion oculaire et peut être indiqué aussi dans l'inflammation aigüe des tissus internes du corps. Le mélange séché de poudre de riz est utilisé pour certaines affections de la peau (**Umadevi** *et coll.*, **2012**)

Au Cambodge, la coque du riz mature est utilisée pour le traitement de la dysenterie. La coque du riz de trois mois a un effet diurétique (**Umadevi** *et coll.*, **2012**)

Les chinois avancent que le riz renforce la rate, l'estomac sensible, augmente l'appétit et guérit les indigestions. Les grains germés de riz séchés sont utilisés comme médicament pour faciliter la digestion, donner du tonus aux muscles et expulser les gaz de l'estomac et des intestins (**Umadevi** *et coll.*, **2012**)

En Inde, la pharmacopée indienne préconise l'utilisation de l'eau de riz comme onguent pour lutter contre les inflammations des surfaces (**Umadevi** *et coll.*, **2012**)

Le riz a une faible teneur en fibre, le riz est donc extrêmement apaisant pour le système digestif. Cela fait du riz un aliment idéal contre les troubles digestifs. Les gruaux épais de riz mélangé à un verre de beurre et une banane mûre administré deux fois par jour est un régime très nutritif dans la fièvre typhoïde, l'ulcère gastrique, le cancer d'estomac et de l'intestin, la colite, la diarrhée, la dysenterie, la fissure rectale, l'indigestion, dans les maladies fébriles, l'hépatite ou inflammation du foie, la jaunisse, la dilatation aiguë de l'estomac, l'accumulation excessive de gaz dans les intestins et toutes les maladies où le régime léger est indiqué (**Umadevi** *et coll.*, **2012**)

Le riz est utilisé dans le traitement de la diarrhée des enfants. Une cuillère à café de poudre de riz cuit au four carbonisé mélangé avec un verre de beurre-lait doit être administrée à des doses d'une once (environ 28 g) toutes les demi-heures dans cet état. Cela apportera d'excellents résultats (**Umadevi** *et coll.*, **2012**)

Le riz peut aussi être indiqué en usage externe sous forme de poudre pour cataplasme. La farine de riz appliquée sur la peau, a un effet très rafraîchissant et apaisant contre la variole, la rougeole, la chaleur épineuse et autres affections de la peau, y compris les inflammations et les brûlures. Il dissipe la chaleur et l'irritation. La poudre de riz doit être utilisée peu après l'apparition des blessures en cas de brûlures et il devrait être appliqué sur l'ensemble de la surface touchée (Umadevi et coll., 2012).

#### I.1.4.4. Données pharmacologiques et toxicologiques

Des études réalisées ont démontré que le riz possédait des activités suivantes :

• Anti-oxydant (Sangkitikomol et coll., 2010; Suwannalert et Rattanachitthawat, 2011; Pitija, 2013; Chatthongpisut et coll., 2015)

- Anti-carcinogenique (leardkamolkar et coll., 2011; Banjerdpongchai et coll., 2013; Chatthongpisut et coll., 2015)
- Hypolipidémiant (Sangkitikomol et coll., 2010)
- Amélioration de l'apprentissage et altération de la mémoire (Kangwan et coll., 2015)

Dans une enquête sur des études aléatoires comparant la solution de réhydratation orale (SRO) normalisée de l'OMS à des SRO dans lesquelles le glucose (20 g/L) était remplacé par 50 g/L à 80 g/L de poudre de riz, le débit des selles diminuait en cas de diarrhée causée par le choléra, mais non en cas de diarrhée non cholérique. Cependant, dans une autre étude, la poudre de riz non cuite constituait une solution de remplacement efficace du glucose ou du riz cuit dans la fabrication des SRO maison (Fontaine et coll., 2000; Dutta et coll., 1998).

Les extraits de son de riz ont montré l'activité antibactérienne la plus efficace contre *Vibrio cholerae* O139 avec une CMI de 0,976 mg / ml (kondo et coll., 2011).

# I.5. Adansonia digitata

# I.5.1. Taxonomie et situation géographique

**Domaine**: Biota

**Règne**: Plantae

**Sous-Règne** : *Viridaeplantae* 

Infra-Règne: Streptophyta

Classe: Equisetopsida

**Cladus**: *Tracheophyta* 

**Cladus**: Spermatophyta

**Sous-Classe** : *Magnoliidae* 

**Super-Ordre** : *Rosanae* 

**Ordre** : *Malvales* 

Famille: Malvaceae

**Sous-Famille**: Bombacoideae

Tribu: Adansonieae Horan.,

**Genre** : Adansonia L.,

Espèce : Adansonia digitata L.,

( Source : https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/448518/tab/taxo ) consulté le

23/02/2019 à 8:18

Adansonia digitata L. est une espèce qui est très répandue dans les régions sahéliennes et soudaniennes de l'Afrique de l'Ouest. Elle se rencontre dans toute l'Afrique tropicale et subtropicale, depuis le Sénégal jusqu'au Botswana. Au Sénégal, le baobab préfère les sols légers, sablonneux ou calcaires bien que tous les types de sols lui conviennent (SAMBA, 2000).

Il pousse typiquement là où il y a une précipitation comprise entre 600 à 900 mm par an, mais peut supporter de 200 jusqu'à 1400 mm de précipitations. C'est pourquoi il est retrouvé dans les parties les plus sèches de l'Afrique tropicale, mais également près des côtes et des îles du Kenya, de la Tanzanie, de la Guinée et, plus rarement, dans les forêts du Ghana et du Nigeria. Aussi, le baobab a été cultivé en Amérique du Sud, à Ceylan et en Inde et a été introduit dans l'Ouest indien, à Hawaii, aux Philippines, à Java, en Nouvelle-Calédonie, aux Antilles, etc. Également, le baobab est cultivé en Floride en tant que curiosité. (OWEN, 1970)

En Afrique de l'Ouest, le baobab se retrouve souvent près des habitations. C'est pour cette raison que divers auteurs précisent que les hommes ont planté le baobab près de leur maison, mais **WICKENS** (1982) estime que les populations ont pu construire leur village là où existaient déjà certains baobabs.



Figure 5a: Arbre d'Adansonia digitata

( source : I http://indiasendangered.com/adansonia-digitata-a-heritage-tree/ ) consulté le 23/02/2019 à 8: 43



Figure 5b : Fleur d'Adansonia digitata

(Source: http://pza.sanbi.org/adansonia-digitata) consulté le 23/02/2019 à 8: 45



Figure 5c: Grain d'Adansonia digitata

(source: https://www.feedipedia.org/node/525) consulté le 23/02/2019 à 8: 47



Figure 5d: fruit et feuille d'Adansonia digitata

( source : <a href="https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/448518/tab/taxo">https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/448518/tab/taxo</a>. ) consulté le 23/02/2019 à

Figure 5 : les différentes parties d'Adansonia digitata

# I.1.5.2. Phytochimie

La graine contient des quantités relativement élevées de protéines, de matières grasses brutes, de fibres et une faible teneur en glucides. La pulpe de fruit contient une grande quantité de glucides, une faible teneur en protéines et extrêmement faible en matières gras (Magdi, 2004).

La graine et la pulpe du fruit sont des excellentes sources de potassium, de calcium et de magnésium, mais contiennent très peu de fer, de zinc et de cuivre (Magdi, 2004).

La graine et la pulpe de fruit contient des quantités élevées d'acide glutamique, d'acide aspartique et d'arginine et de faibles quantités d'aminoacides soufrés. La graine contient une quantité relativement élevée de acides aminés (Magdi, 2004).

Le baobab, comme la plupart des plantes à fruit, contient des substances antinutritives d'origine naturelle, telles que l'inhibiteur de la trypsine, le phytate et les tanins, qui peut interférer avec utilisation de la graine de baobab et de la pulpe (Magdi, 2004).

Le screening phytochimique de l'extrait de feuille *d'Adansonia digitata* indique la présence de saponine, de flavonoïde, d'alcaloïde, de tanin, d'hétérosides cardiotoniques, de terpénoïdes, les anthraquinones, les stéroïdes, les résines et les sucres réducteurs.

Les composés suivants etaient absents : les phénols, les triterpènes, la gélatine et les chalcones. (Abiona et coll., 2015, Zaga et coll., 2018)

# I.1.5.3. Usage traditionnelle

Globalement, le baobab, chez l'homme comme chez les animaux, revêt un intérêt non négligeable aussi bien en alimentation qu'en Médecine. D'Adansonia *digitata* est considéré à travers beaucoup d'essais comme médicaments. Traditionnellement les différentes parties de la plante ont été à l'origine de beaucoup de remède.

Selon **OWEN** (1970), les différentes parties du baobab ont pour de nombreux africains une signification nutritionnelle et médicinale. Les utilisations médicinales du baobab sont si nombreuses que l'on peut appeler cet arbre : la pharmacie des gens de la savane (**GUSTAD**, 2001).

Partout en Afrique, les différentes parties du baobab telles que les racines, le tronc, l'écorce, les feuilles la pulpe et les graines sont exploitées à des fins thérapeutiques. Dans la pharmacopée traditionnelle africaine le baobab entre dans la préparation de nombreux remèdes, en particulièrement pour les problèmes digestifs, mais aussi inflammatoires (Wickens, 1982; Kenne, 1994; Codjia et coll., 2001; Sidibe et Williams, 2002).

## Le mucilage:

Le mucilage contenu dans toutes les parties du baobab produit des médicaments émollients et adoucissants (Fortan et coll, 1997).

#### La pulpe:

Bien qu'alimentaire, la pulpe séchée du fruit (*jus de bouye*) sous forme de décocté est utilisée comme anti-diarrhéique pour ses propriétés astringentes (Afrique de l'Ouest, Afrique australe). Elle est également utilisée comme fébrifuge et dans l'hémoptysie. La pulpe est utilisée contre le paludisme et est

aussi utilisée dans le traitement de l'agalactie. Cette pulpe qui est aussi cicatrisante et fortifiant pour l'enfant, traiterait la diarrhée, la dysenterie, l'inflammation de l'intestin et du foie (**Niaye**, **2010**)

Dans la médecine traditionnelle, la pulpe est employée comme fébrifuge, analgésique, anti-diarrhéique, anti-dysenterie et dans le traitement de la variole et de la rougeole (Adam, 1974; Kerharo & Adam, 1974).

Grace à ses propriétés lubrifiantes et diluantes accompagnées par la présence de pectines et glucides, la pulpe du baobab a été récemment employée comme base hydrophile de formulations pharmaceutiques de comprimés de paracétamol et théophylline avec action prolongée. (Galil, 1996).

#### L'écorce :

#### • L'écorce du tronc

Les écorces de tronc, utilisées comme fébrifuges, traiteraient le paludisme, l'inflammation du tube digestif, la carie dentaire, le rachitisme, l'anorexie et le lumbago (Ramadan et coll., 1994; Niaye, 2010).

L'écorce de tronc, riche de mucilages, est aussi utilisée contre les inflammations de l'appareil digestif. Une fois coupée, elle produit une colle fluide blanche sans odeur ni saveur, acide et non soluble utilisée pour nettoyer les plaies et les ulcères. (Codja et coll., 2001; Sidibe & Williams, 2002).

#### • L'écorce de la racine

L'ecorce de la racine serait indiquée dans le traitement du paludisme. La pulpe du fruit traiterait la diarrhée, la dysenterie, l'inflammation de l'intestin et du foie. Les fibres rouges, emménagogues, sont utilisées pour traiter

l'aménorrhée chez la femme. La sève serait indiquée pour stopper la carie dentaire. (**Tal Dia** *et coll*, **1997**).

La poudre de la racine sèche préparée comme crème est utilisée comme tonique sur les malades atteint de paludisme. En Zambie, l'infusion de racines est utilisée dans le bain pour les enfants afin que la peau soit lisse et souple. En Sierra léonne, la racine est utilisée comme stimulant de l'activité sexuelle.

#### (Codja et coll., 2001; Sidibe & Williams, 2002).

L'écorce de la racine est utilisée comme stimulant de l'activité sexuelle. L'écorce utilisée contre la fièvre à la place de l'écorce de quinquina ; elle serait particulièrement appropriée dans les traitements contre le paludisme. (**Codja** *et coll.*, 2001 ; Sidibe & Williams, 2002).

#### Les feuilles

Ses feuilles auraient des vertus médicinales prouvées, on y trouve de la gomme et du mucilage, très efficaces pour lutter contre la dysenterie. Elles seraient diurétiques, diaphorétiques, toniques et généralement utilisées contre la fièvre, la diarrhée, la dysenterie, les coliques, les infections urinaires (**Kerharo & Adam, 1974**).

Les feuilles macérées et comprimées sont utilisées pour nettoyer les oreilles et les yeux des enfants malades et aurait un effet anti-inflammatoire. Dans la médecine traditionnelle, les feuilles sont utilisées pour leurs propriétés expectorantes, fébrifuges, hypotensives, antiasthmatiques et dans le contrôle d'une transpiration excessive. Les feuilles sont aussi utilisées dans les maladies des voies urinaires, les diarrhées, les inflammations et les piqures d'insectes. Elles peuvent être aussi employées pour usage extérieur pour ses propriétés

antioxydantes et émollientes. (Yazzie et coll, 1994 ; Delisle et coll, 1997 ; Sena et coll, 1998 ; Sidibe & Williams, 2002 ; Assogbadjo et coll, 2005).

#### Les graines

Les graines galactagogues sont considérées comme remèdes dans le traitement de la carie dentaire, la gingivite, le paludisme, la rougeole et la gastrite. (**Tal** *et coll.*, **1997**).

L'huile extraite des graines est riche en acides gras essentiels (acide oléique, linoléique et linolénique en particulier). Elle est utilisée dans l'alimentation humaine et en cosmétique. Cette huile soulage la douleur provoquée par les brûlures et régénère rapidement les tissus épithéliaux, en rendant ainsi la peau élastique (Codja et coll., 2001; Sidibe & Williams, 2002).

# I.5.4. Données pharmacologique et toxicologique

Les extraits méthanolique et aqueux des feuilles d'Adansonia digitata ont été testés pour l'activité diurétique chez le rat. Les paramètres étudiés sur chaque rat etaient leur poids corporel avant et après la période du test, le volume total d'urine, les concentrations des ions Na +, K et Cl dans l'urine. Les extrait méthanolique et aqueux des feuilles (100 mg / kg de poids corporel) ont montré une augmentation du volume de l'urine et de l'excrétion des anions et des cations. Le furosémide a été utilisé comme diurétique de référence. (Yusha et coll., 2010)

L'activité antibactérienne de l'extrait de l'écorce de la tige d'Adansonia digitata a été étudiée contre des isolats cliniques de bactéries escherichia coli, klebsiella, pneumonie, proteus mirabilis. La présence de flavonoïdes peut expliquer leur activité antibactérienne. (**Tanko** et coll., 2008).

L'activité hypoglycémique des extraits de l'écorce de la tige et de la pulpe d'Adansonia digitata, a été étudiée chez des rats chez qui une hyperglycémie a été induite par la streptozotocine. Le méthanol a été utilisé comme solvant. La pulpe à la dose de 300 mg / kg a la capacité de baisser le taux de glucose sérique comparable au chlorpropamide (**Thiyagarajan** *et coll.*, **2015**).

La semence *d'Adansonia digitata* possède une activité contre l'arthrite rhumatoïde. L'administration d'une dose de 200 mg / kg et 400 mg / kg le 7<sup>e</sup>, 14<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup>, réduit l'inflammation. L'activité contre les arthrites a également été confirmée par des études radiographiques (**Thiyagarajan** *et coll.*, **2015**).

Les extraits de racine de baobab inhibent la motilité des *trypanosoma* congolense dans les 60 minutes qui suivent et réduisent considérablement mobilité chez le *trypanosoma brucei* (Ai-Qarawi et coll. 2003)

La pulpe du fruit *d'Adansonia digitata* a montré une activité hépatoprotectrice sur des rats albinos de type Wistar chez qui il a été induit une lésion hépatocellulaire par le chloroforme. On a constaté après administration de l'extrait de la pulpe une normalisation du taux des transaminases (ALAT et ASAT) (**Yihunie et** *coll.*, *2013*)

L'alimentation caractéristique des populations africaines (en particulier chez les enfants), est surtout basée sur un régime végétal et farineux, pauvre en lait, hypocalorique et hypoprotéique, qui peut facilement provoquer le rachitisme et des dysfonctions organiques tels que la diarrhée ou la dysenterie. La pulpe du fruit du baobab serait efficace contre la diarrhée et le rachitisme (Yazzie et coll, 1994; Delisle et coll, 1997; Sena et coll, 1998; Sidibe & Williams, 2002). En effet si elle est utilisée convenablement, elle peut combattre efficacement cette maladie qui est très fréquente dans les pays africains. Une analyse effectuée sur 160 enfants âgés de 8 mois a démontré qu'une dispersion aqueuse de la pulpe

du fruit du baobab a des avantages importants par rapport à la traditionnelle solution de réhydratation oral (SRO), utilisée pour la réhydratation des enfants affectés par la diarrhée.

Les composants essentiels pour cette activité antidiarrhéique semblent être les tanins, la cellulose, l'acide citrique et d'autres éléments typiques (minéraux et glucoses) de la pulpe du fruit (Lesschaeve & Noble, 2005).

Une autre façon pour l'emploi de la pulpe du fruit dans le traitement de la diarrhée et de la dysenterie est la préparation de tisanes ou de suspensions dans le lait, toujours administré par voie orale.

Une étude effectuée sur l'activité antimycosique de certains extraits de plantes médicales a mis en évidence que l'extrait méthanolique d'Adansonia digitata présente une activité antimycosique contre Microsporum canis, Epidemophiton floccosum et Tricophiton rubrum. Cet extrait est aussi une source riche de substances antivirales (Herpes Simple 1 et 2, Vescicular stomatitis et Poliovirus) et antimicrobiennes (Steptococcus pyugenes, Staphylococcus aurens, Psseudomonas aeruginosa, Esherichia coli, Klebsiells penumoniae, Bacillus cereus et Candida albicans). (Anani et coll., 2000; Vimalanathan et coll., 2005; Karumi et coll., 2008)

Dans l'état du Bauchi, au Nigéria, le *dracunculus medinensis*, de nom commun ver de Guinée est hyperendémique. Une étude effectuée dans le domaine de la médecine humaine a démontré que les malades traités avec *Adansonia Digitata* appliquée par usage topique étaient soulagés par rapport à la douleur et à l'expulsion des vers de Guinée et la cicatrisation de la plaie serait plus rapide ((**Becker, 1983 ; Vimalanathan** *et coll*, **2005**).

Différents essais ont été effectués pour analyser l'activité biologique de l'extrait aqueux lyophilisé de la pulpe du fruit du baobab. Ces études ont mis en évidence une forte activité anti-inflammatoire avec des dosages de 400 -800 mg /kg de pulpe. Ces dosages peuvent réduire l'inflammation de l'articulation. Cet effet est comparable à celui produit par une dose de 15mg/kg de phénylbutazone. Les effets cités ci-dessus sont associés à la présence de stérols. Des essais réalisés sur des rats auxquels 800mg/kg d'extrait ont été administrés ont révélé le développement d'activité analgésique et antipyrétique comparable à l'utilisation de 540 mg/kg d'acide acétylsalicylique orale par voie orale (Ramadan et coll, 1994 ; Codja et coll, 2001).

Ces résultats justifient le large emploi de cette plante dans la médecine traditionnelle.

#### II. Deuxième médicament traditionnel amélioré: PULMA POTION

Le deuxième médicament a une activité antitussive. Il est constitué entre autres de :

- *Crossopteryx febrifuga* (Afzel. ex G.Don) Benth.
- Guiera senegalensis (combretaceae)
- Mangifera indica (anacardiaceaea)
- Citrus limonum (Rutaceae)

# II.1. Crossopteryx febrifuga (Rubiaceae)

# II.1.1. Taxonomie et situation géographique

Règne: Plantae

Classe: Magnoliopsida

Famille: Rubiaceae

Genre: Crossopteryx

Espèce: Crossopteryx febrifuga

Espèce commune et envahissante des savanes boisé soudano-guinéenne, surtout en station rocheuse, elle est présente de manière disséminée dans la savane arborée de l'Afrique de l'ouest, ainsi qu'en Afrique Orientale et Australe.



Figure 6a : Arbre de Crossopteryx februfiga

(source : calphotos.berkeley.edu ) consulté le 27/02/2019 à 16 :01



Figure 6b : Fruit de Crossopteryx febrifuga

# (source:

http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page\_id=14&id=4 34 ) consulté le 27/02/2019 à 16 :03



Figure 6c : Fleur de Crossopteryx febrifuga

(Source : VIRBOGA ) consulté le 27/02/2019 à 16 :05

Figure 6 : les différentes parties de Crossopteryx febrifuga

#### II.1.2. Phytochimie

Les racines des *Crossopteryx febrifuga* contiennent des alcaloïdes, des flavonoïdes, des coumarines, des saponines, des tanins, des stérols, des polyphénols, des hétérosides cardiotoniques (**Halilu** *et coll*, **2012**).

Les graines contiennent des alcaloïdes, des anthraquinones, des glucides, des hétérosides, des tanins, des saponines, des composés phénoliques, des terpènes, des flavonoïdes (Abbas et coll., 2017)

L'analyse phytochimique de l'écorce de la racine a révélé la présence de glucides, de sucres réducteurs, de glycosides, flavonoïdes, terpénoïdes, stéroïdes, saponines, tanins, anthraquinones et alcaloïdes (**Ojewale et coll.**, **2014**)

### II.1.3. Usage traditionnelle

Cette plante est utilisée dans le paludisme en tant que fébrifuge. Les parties utilisées sont :

#### Tige feuillée :

- Utilisées en décoction pour boire et se laver (Flahaut,1999)
- Et les fruits sont utilisés en usage interne. (Nacoulma, 1996)
- En associartion avec Mitragyna inermis en infusion (Traoré, 1983)
- En décoction en association avec *Fadogia agrestis et Gardenia* sokotensis (**Guinko, 1988**)

#### Écorce :

#### Racine

La racine est utilisée contre la diarrhée et la dysenterie. (Chigora et coll, 2007)

La décoction d'écorce de racine est utilisée dans le traitement de la toux et des troubles gastro-intestinaux. En outre, la décoction des feuilles est appliquée comme une lotion sur les démangeaisons des parties du corps (Adeola et coll., 2011).

## Tige, tronc:

La décoction des écorces de la tige est utilisée dans le traitement de la fièvre, la toux et les infections buccales (**Kouassi** *et coll*, **2018**).

La décoction d'écorce de tige est utilisée en Afrique centrale comme lotion antiprurigineuse. L'infusion de l'écorce de la racine est utilisée dans le traitement de l'ulcère syphilitique, alors que l'infusion des feuilles est utilisée pour le traitement de l'inflammation de l'œil. En Afrique tropicale, l'écorce de la tige est utilisée dans le traitement de la fièvre, du paludisme, de la diarrhée, des vers intestinaux et ophtalmiques et pour une application sur les plaies (**Edeoga et coll., 2005**).

Les préparations de l'arbre sont utilisées en médecine traditionnelle pour soulager la toux sèche et pour le traitement de plaies septiques, infections respiratoires, fièvre, dysenterie et douleur (Lathan, 2002 ; de Boer et Kool, 2004).

# II.1.4. Données pharmacologiques et toxicologiques

*Crossopteryx febrifuga* (Afzel, ex G. Don) Benth est une plante couramment utilisée dans le traitement de nombreuses pathologies comme :

- Antimicrobien (Chouna et coll., 2015)
- Gastroprotecteur (Salawu et coll., 2011)
- Antiparasitaire (Sanon et coll., 2003; Tona et coll., 2000) et
- Antitussifs. (Šutovskáa et coll., 2009)

L'effet sédatif sur la toux de l'extrait aqueux des fruits de *Crossopteryx* febrifuga est comparable à celui de la codéine. Le même extrait protège le bronchospasme causé par des allergènes. (Kodio, 1986; Sanogo, 1999; Yahaya et coll., 2011).

Les décoctions des fruits de *Crossopteryx febrifuga* possèdent une nette activité antitussive. *Crossopteryx febrifuga et Guiera senegalensis* protège contre la bronchoconstriction provoquée par un allergène chez des cobayes sensibilisés. (**Ficarra et al, 1997 ; Sanogo et al, 1 998c ; Occhiuto et al, 1999**)

L'extrait aqueux de la poudre des fruits de *Crossopteryx. febrifuga* est pratiquement atoxique par voie orale sur le lapin ; la  $DL_{50}$  par voie intra péritonéale chez la souris est de 2250 mg/Kg (**Dolo, 1991, Pousset, 2004**).

Crossopteryx febrifuga inhibe de façon considérable la croissance de bactéries pathogènes telles que *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Eschericia coli*. L'extrait de plante n'a pas montré d'activité significative sur les souches fongiques mais inhibe la croissance d'*Aspergillus fumigatus* (Halilu et coll., 2012).

L'extrait méthanolique de *Crossopteryx febrifuga* a été évalué pour son efficacité analgésique, anti-inflammatoire, activités antipyrétiques et antiplasmodiales chez les rongeurs.

L'extrait a atténué de manière significative l'oedème induite par l'albumine sur une période de 120 min. Les effets étaient dépendants de la dose. L'acide acétylsalicylique a été utilisé comme substance de référence.

L'extrait a provoqué une diminution dose-dépendante de la température. L'effet est devenu significatif à 30 et 60 minutes à la dose la plus élevée de 100 mg / kg. La dipyrone a été utilisé comme substance de référence.

L'extrait a réduit de manière dose-dépendante la valeur parasitaire moyenne chez la souris. Les valeurs se sont avérées significatives à toutes les doses testées. La chloroquine a été utilisé comme substance de référence (Salawu et coll., 2008).

# II.2. Guiera senegalensis (Combretaceae)

# II.2.1. Taxonomie et situation géographique

Règne: Plantae

Phylum: *Magnoliophyta* 

Classe: Magnoliopsida

Ordre: *Myrttales* 

Famille: Combretaceae

Genre: Guiera

Espèce: Guiera senegalensis



Figure 7a : Feuille et fleur de *Guiera senegalensis* (Source :

http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page\_id=14 &id=791) consulté le 28/02/2019 à 8 : 37



Figure 7b : Fruit de Guiera senegalensis

(Source: http://www.jardinsdumonde.org/project/guiera-senegalensis/)

consulté le 28/02/2019 à 8 : 39



Figure 7c : l'arbuste de Guiera senegalensis

(Source: https://tsammalex.clld.org/parameters/guierasenegalensis) consulté le

28/02/2019 à 9 : 34

C'est une espèce soudano-sahélienne, elle étend son aire en Afrique au sud du Sahara à la faveur du défrichement, colonisant le secteur soudano-guinéen et même le secteur guinéen. L'espèce est rencontrée au Sénégal, au Cameroun, Niger, Gambie, Soudan, Mali, Burkina, Mauritanie, Centrafrique, Tchad. Des espèces représentatives ont été identifiées en Côte d'ivoire et au Nigeria (**Babou, 1994**).

#### II.2.2. Phytochimie

La plante entière contient une diversité de principes actifs (saponosides, triterpènes, stérols, tanins galliques et cathéchiques, anthocyanes) qui pourraient justifier leur usage considérable en tradithérapie.

Nacoulma et Ouédraogo (1996), ont montré que les tiges feuillées contiendraient des tanins, des traces d'alcaloïdes, des catéchines des saponosides stéroïdiques, des flavonoïdes.

Comme alcaloïdes indoliques, il est cité l'harmane et la tétrahydroharmane présents dans les feuilles de *Guiera senegalensis* (**Ancolio et coll., 2002**). Les principaux flavonoïdes isolés des feuilles de *Guiera senegalensis* sont : la myricitrine, myricétin-3-rhamnoside, myricétin-3-O-β-D glucopyranoside, myricétin-3-O-β-D galactopyranoside, myricétin-3-O-β-D (6''-O-galloyl)-lucopyranoside, myricétin-3-O-α- L-arabinopyranoside, la quercétine, la quercitrine, quercétin-3-O-α-Larabinopyranoside, la vitexine, la rutine, la catéchine, thiliroside, et la rhamnétine (**Ficarra et coll**, 1997).

Les flavonoïdes tels que La quercétine, le kaempférol, la quercitrine, l'apigénine, l'épigallocathéchine gallate, la rutine et la rhamnétine ont été mis en évidence dans les galles de *Guiera senegalensis* (Lamien, 2005).

Les tanins rencontrés dans les feuilles, les galles, les écorces et dans les racines de *G. senegalensis* sont principalement des dérivés de l'acide gallique. Il s'agit de l'acide gallique lui-même et des acides : 3-O-, 5-O-, 1,3-di-O-, 3,4-di-O-, 3,5-di-O-, 4,5-di-O-, 1,3,4-tri-O-, 3,4,5-tri-O- et 1,3,4,5-tétra-O-galloylquinique ainsi que l'épicatéchine et l'épigallocatéchine 3-O-gallate (**Mahmood** *et coll.*, 1993).

#### II.2.3. Usage traditionnelle

L'espèce est bien connue des populations pour ses nombreuses propriétés médicinales.

Les tiges feuillées, les tendres feuilles sont utilisées au Burkina Faso contre l'hypertension (Nacoulma et Ouédraogo O.G., 1996).

Les rameaux feuillés, les écorces et les racines sont recommandés dans le traitement des coliques et des diarrhées dysentériformes. On lui reconnaît principalement des propriétés béchiques et fébrifuges d'où sa prescription pour la toux, les états dyspnéiques, le paludisme, les pneumopathies, les bronchopathies.

Les feuilles séchées au soleil ou au feu sont surtout utilisées pour leurs propriétés fébrifuges, diurétiques et anti-diarrhéiques. Elles sont aussi utilisées en médecine traditionnelle pour traiter les infections respiratoires, le rhumatisme et comme agent antimalarial.

En usage interne, les galles de *Guiera senegalensis* sont utilisées pour leurs propriétés, diurétique, dépuratif, fébrifuge, antispasmodique, antiseptique, antifongique, antivirale. Ces galles sont utilisées dans le traitement de l'oligurie, de l'anurie, des accès pernicieux, du hoquet, des accès palustres, des coliques spasmodiques, des éruptions prurigineuses, de la hernie inguinale, du muguet,

des démangeaisons, de la varicelle, de la variole, et de la rougeole (Nacoulma/Ouédraogo O.G., 1996).

En usage externe, les galles sont utilisées pour leurs propriétés, antiseptique,

antibactérienne, antivirale et antihelminthique ; elles sont utilisées dans le traitement des éruptions prurigineuses, des démangeaisons, de la varicelle, de la variole et de la rougeole (Nacoulma et Ouédraogo, 1996).

#### II.2.3. Données pharmacologiques et toxicologiques

Des études antérieures ont montré que l'extrait méthanolique des feuilles de *Guiera senegalensis* induit une inhibition significative de la croissance de *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes* et *Moraxella catarhallis* qui sont des souches responsables d'affections respiratoires avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) comprises entre 1,9 et 31,2 µg/mL (**Sanogo et coll, 1998a**).

L'extrait chloroformique des racines et les alcaloïdes isolés harmane et tetrahydroharmane ont montré une activité antimalariale, associée à une faible cytotoxicité (**Ancolio** *coll.*, **2002**).

Les propriétés sédatives de *Guiera senegalensis* ainsi que le pouvoir antiviral et l'activité antioxydant *in vitro* d'extraits de galles de *Guiera senegalensis* ont été prouvés (**Lamien, 2005**).

Les macérés ont des propriétés antibactériennes vis-à-vis de *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas aeruginosa* (**Bassene et coll**, **1995**).

Les extraits aqueux des différentes parties de *G. senegalensis* ont été étudiés pour leur toxicité aigüe chez la souris (**Diouf** *et coll..*, **2000**) toutes ces études ont l'innocuité des extraits aqueux de la plante par voie orale (**Diouf** *et coll..*, **2000**)

**Abubakar** *et coll*. en 2000 ont estimé la DL<sub>50</sub> de l'extrait méthanolique des feuilles de *Guiera senegalensis* par voie intra péritonéale à 1,3g/Kg.

# II.3. Mangifera indica (anacardiaceae)

Cette plante a été étudiée pour notre premier médicament traditionnel amélioré.

#### II.4. Citrus limonum (Rutacées)

# II.4.1. Taxonomie et situation géographique

**Domaine**: Biota

Règne: Plantae

Sous-Règne : Viridaeplantae

Infra-Règne: Streptophyta

**Classe**: Equisetopsida

**Cladus**: Tracheophyta

**Cladus**: Spermatophyta

**Sous-Classe**: Magnoliidae

**Super-Ordre** : Rosanae

**Ordre** : Sapindales

Famille: Rutaceae

Sous-Famille: Aurantioideae

**Tribu**: Aurantieae

Genre : Citrus L.,

**Espèce** : Citrus limon (L.)

(source: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/91809/tab/taxo)

Consulté le 28/02/2019 à 10 :42

Les citronniers se trouvent dans des climats tropicaux et subtropicaux. Ils prospèrent dans les endroits où la température est entre 16°C et 29°C mais ils peuvent résister jusqu' à environ 5°C, les citronniers n'ont pas une phase dormante, les fleurs et les fruits mûrs peuvent exister au même temps (Nerovique et coll, 2011).

Les citronniers sont cultivés partout dans le monde, ils sont développés autour de la mer Méditerranée dans les pays comme l'Italie, l'Espagne, le Portugal, la Turquie, le Liban, le Chypre et les pays de l'Afrique de nord. Ces pays cultivent le citron et l'exportent. D'autres cultivateurs et exportateurs principaux des citrons incluent l'Australie, l'Afrique du Sud, les Etats Unis et d'autres pays (**Dugo et Di-Giacomo, 2002**)



Figure 8a : arbre de Citrus limonum

(source: myrtea-formations.com) Consulté le 28/02/2019 à 10:55



Figure 8b : des fleurs de *Citrus limonum*(Source : https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Citrus\_limonum\_1.JPG)
consulté le 28/02/2019 à 17 :41



Figure 8c : fruits de *Citrus limonum* (Source : http://www.lechateaudubois.com/fr/25-herbier/65-citron-citrus-limonum) consulté le 28/02/2019 à 17 :43

Figure 8 : les différentes parties de Citrus limonum

## II.4.2. Phytochimie

Comme les autres agrumes, le citron est un fruit très juteux renfermant 90% d'eau, fortement acide (pH inférieur à 3). L'acidité est due Essentiellement à l'acide citrique accompagné de faibles quantités d'acides malique, Caféique et férulique Le citron est un fruit remarquable par sa haute teneur en vitamine C et d'un large éventail de vitamines du groupe B avec des quantités Considérables de flavonoïdes (naringosides, héspéridosides). La teneur de ce fruit en glucides est faible mais les fibres (cellulose, hémicelluloses et pectines) représentent 2,1% du poids total. La teneur en protéines ne dépasse pas 1g/100g. Diverses substances minérales ont été identifiées dans le citron. Le potassium est le minéral le plus abondant (Valnet, 2001).

Une étude phytochimique effectuée sur la pulpe et la pelure a montré que le citron contient des carbohydrates, des alcaloïdes, des saponines, des tanins, des sucres réducteurs, des protéines, des hétérosides cardiotoniques, des stéroïdes, des phytostérols, des composés phénoliques, les flavonoïdes, des huiles fixes (Mathew et coll., 2012).

Le citron est une source très importante de divers composés bioactifs, tels que, les vitamines (principalement la vitamine C), les minéraux, les fibres alimentaires, les huiles essentielles et les caroténoïdes (González-Molina et coll., 2010).

De plus, des études récentes ont montré aussi que le citron est une source très riche en composés phénoliques, qui sont considérés comme des puissant antioxydants et suggérés pour être responsable de la prévention à l'égard de plusieurs maladies (**Tripoli et** *coll.*, **2007**).

Le citron est très riche en composés phénoliques tels que les acides phénoliques et les flavonoïdes qui constituent la classe la plus dominante (**Tripoli et** *coll.*,2007).

Deux types d'acides phénoliques existent dans le citron (González-Molinaet coll., 2010) ce sont :

1. **Les acides benzoïques** : tels que l'acide protocatechique, l'acide phydroxybenzoique et l'acide vanillique.

2. Les acides hydrocynamiques : tels que l'acide caféique, l'acide férulique et l'acide p- coumarique.

Pour ce qui est des flavonoïdes sont retrouvés les flavanones, les flavones et les flavonols (**Ghasemi et** *coll.*, **2009**)

#### 1. Les flavanones

Ce sont les composés majeurs du citron (≈90%), ils sont présents sous forme glycoside ou aglycone :

-Les formes glycosides se divisent en deux types : les neohesperidosides (naringine, néohespéridine, neoeriocitrine) et les rutinosides (hespéridine,

narirutine et eriocitrine) (González-Molina et coll., 2010 ; Peterson coll., 2006).

- L'hespérétine et la naringénine sont les formes aglycones les plus importantes.

L'hespérétine

La naringérine

- 2. Les flavones : Les principaux flavones de citron sont : l'apégenine, la lutéoline, la diosmetine et la diosmine, ce dernier possède des applications pharmacologiques très importantes (Del-Rio et coll,2004).
- 3. Les flavonols : Les flavonols les plus abondants dans le citronsont le kampferol, la myrecetine, la quercetine et la rutine (Calomme et coll, 1996).

# II.4.3. Usage traditionnelle

Le citron présente de nombreux bienfaits pour la santé. Antiseptique, astringent, antiscorbutique, reminéralisant, il stimule les défenses naturelles, favorise la digestion, améliore la circulation sanguine, assouplit les articulations, et aide aussi à lutter contre les allergies et la fatigue car il est riche en vitamine C.

Depuis longtemps, le fruit et les feuilles de *Citrus limon* ont été utilisés pour le traitement de quelques maladies telles que le rhume, la grippe, l'angine, la fièvre, les varices et les hémorroïdes, c'est un antiscorbutique et un important désinfectant qui a déjà été utilisé pour la préparation du champ opératoire et en dermatologie pour combattre certaines affections de la peau, aussi comme un antidote pour divers poisons et spécialement les morsures des scorpions et les piqûres des insectes. Par ailleurs, *Citrus limon*um été employé pour empêcher les nausées et les vomissements pendant la grossesse, pour arrêter les saignements nasals et pour éviter l'ivresse, il est utile contre les thromboses et les embolies. C'est également un tonique de l'organisme et un stimulant de l'appétit (**Del-Rio et coll, 2004 ; Arias et Ramon-Laca, 2005**).

Citrus limon est aussi très utilisé en cosmétique, il adoucit et hydrate la peau, fortifie les ongles fragiles, fait briller les cheveux tout en atténuant les pellicules (Anonyme, 2012).

# II.4.4. Données pharmacologiques et toxicologiques

#### Activité anti-inflammatoire

Une étude a démontré que les flavonoïdes des agrumes avaient des propriétés anti-inflammatoires. Ils sont capables d'inhiber les kinases et phosphodiestérases essentiels pour l'activation et la transduction du signal cellulaire. Ils ont également une incidence sur l'activation de certain nombre de cellules impliquées dans la réponse immunitaire, y compris les lymphocytes T et B (Manthey et *coll.*, 2001).

#### Activité vasodilatatrice

Par sa teneur en hespéridine, diosmine et d'autres flavonoïdes, ayant une action similaire à la vitamine P, le citron renforce la résistance capillaire et améliore la circulation veineuse (Fuster, 1997).

# Activité antiallergique

Citrus limonum a également des propriétés antiallergiques qui sont dues à sa richesse en quercétine, hespéridine et diosmine, qui sont des inhibiteurs de l'histamine, un neurotransmetteur impliqué dans les réactions allergiques et l'inflammation (González-Molina et coll., 2010).

#### Activité antimicrobienne

Plusieurs études expérimentales ont montré que les flavonoïdes de Citrus limon ont une activité antimicrobienne très importante :

- La quercétine et l'hespéridine inhibent l'infectiosité et la réplication de *l'herpès simplex, le poliovirus, le virus parainfluenza et le virus syncytial* (**Tripoliet coll, 2007**).
- Hespérétine, l'aglycone d'hespéridine, possède une activité antimicrobienne modérée contre *Salmonella typhi* et *Salmonella typhimurium* (**Kawaguchi et** *coll.*, 2004).

#### Activité anticancéreuse

Récemment, l'influence des flavonoïdes de citron sur le cancer a été mise en evidence (González-Molina et coll, 2010), l'activité anticancéreuse des citroflavonoïdes peut se produire par deux effets selon Tripoli et coll. (2007):

- Effet antimutagène dû à la présence de la naringénine et la rutine qui ont un effet photo-protecteur contre les UV, à l'origine des différentes mutations de l'ADN.
- Effet antiprolifératif dû aux citroflavonoïdes qui ont montrés qu'ils pouvaient ralentir la prolifération de plusieurs lignées de cellules cancéreuses et diminuer la croissance des métastases.

#### Action contre les maladies cardiovasculaires

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré qu'un apport régulier en flavonoïdes de *Citrus limon* est associé à une diminution du risque de maladies cardiovasculaires (**Kurowska et** *coll.*, 2000 ; Cha et *coll.*, 2001).

# Activité antioxydante

Les citroflavonoïdes jouent un rôle important comme système de défense contre les radicaux libres, leurs activité antioxydante se produit par plusieurs mécanismes :

- Absorption des rayons UV: la naringénine et la rutine ont un effet protecteur contre les UV, en empêchant ainsi la surproduction des radicaux libres (Tripoli et coll, 2007).
- Renforcement de l'activité antioxydants du superoxyde-dismutase, de la catalase et de glutathion peroxydase grâce aux les citroflavonoïdes (Tripoli et coll, 2007).
- Neutralisation des radicaux libres et chélation des métaux principalement le fer (Del-Rio et coll., 2004 ; Ghasemi et coll., 2009).
- Inhibition de la lipopéroxydation grace aux flavonoïdes qui causent la diminution de l'oxydation des lipoprotéines de faible densité LDL dans le sang (González-Molina et coll, 2010).

#### **CHAPITRE II: PRINCIPES DE TOXICOLOGIE**

#### I.1. Notion de toxicologie

La toxicologie est l'étude des substances toxiques et, plus précisément, l'identification et l'évaluation quantitative des conséquences néfastes liées à l'exposition à des agents physiques, chimiques ou de toute autre nature (Silbergeld, 2000). Comme telle, elle fait appel, tant pour ses connaissances que pour sa démarche de recherche ou ses méthodes, à la plupart des sciences biologiques fondamentales, aux disciplines médicales, à l'épidémiologie et à divers domaines de la chimie et de la physique. Elle s'étend de la recherche fondamentale sur le mécanisme d'action des agents toxiques à la mise au point et à l'interprétation de tests normalisés permettant de caractériser les propriétés toxiques de ces agents. Elle fournit à la médecine et à l'épidémiologie des informations indispensables pour comprendre l'étiologie et établir le lien entre les expositions, y compris professionnelles, et les pathologies observées.

# I.2. Les voies d'exposition aux produits toxiques

L'organisme doit être exposé à un produit toxique pour qu'un effet nocif se manifeste. Dans ce cas, le produit peut agir au point de contact (effet local) ou pénétrer dans l'organisme (effet systémique). Un produit peut être absorbé par plusieurs voies (**Lapointe**, **2004**) :

# I.2.1. La voie respiratoire

Les alvéoles respiratoires constituent le principal site d'absorption des voies respiratoires, en particulier pour les gaz (monoxyde de carbone, oxydes d'azote, dioxydes de soufre) et les vapeurs de liquides volatils (benzène, tétrachlorure de carbone). L'absorption est d'autant plus rapide que le gaz est soluble dans le sang. Les particules atmosphériques quant à elles sont différemment absorbées et éliminées en fonction de leur dimension. Selon leur taille, les particules

peuvent atteindre différents niveaux de l'arbre respiratoire, les plus grosses sont rapidement éliminées au niveau du tractus supérieur, alors que les plus petites sont soit aspirées vers le haut et éliminées par la toux, soit absorbées dans les voies lymphatiques ou le sang (*Tron et coll.*, 2002).

#### I.2.2. La voie cutanée

La peau est une barrière qui recouvre la surface du corps et qui le protège. Cette enveloppe protectrice fait obstacle à la pénétration de nombreux contaminants. Toutefois, cette barrière n'offre pas une protection complète, car elle présente des failles, dont la base des poils et les pores. C'est un passage important, puisque plusieurs toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme en traversant la peau à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs. L'absorption cutanée est influencée par de nombreux facteurs tant physico-chimiques (ex. : pureté, grosseur de la molécule, solubilité) qu'individuels (ex. : hydratation de la peau, présence de lésions cutanées) et anatomiques (ex. : endroit du corps mis en contact avec le toxique) (Lapointe, 2004).

#### I.2.3. La voie digestive

En général les toxiques pénètrent dans le tube digestif avec l'eau, les aliments ou isolément. En dehors de produits particulièrement caustiques, les effets ne se produisent qu'après absorption. Au niveau du tube digestif ce sont l'estomac et l'intestin (duodénum, intestin grêle) qui sont les sites d'absorption principaux. Dans l'estomac les acides faibles, à l'inverse des bases faibles, sont facilement diffusibles. Dans l'intestin ce sont les bases faibles qui sont les plus facilement absorbées. D'autre part à ce niveau, des phénomènes de transport actif peuvent intervenir pour certains toxiques (thallium, plomb) (**Tron et coll, 2002**).

#### I.2.4. Les autres voies

Il existe d'autres voies d'entrée appelées parentérales, d'une importance généralement moindre : les injections intraveineuses (IV), sous-cutanées (SC), intra-péritonéales (IP) et intramusculaires (IM). D'une façon générale, ces voies parentérales permettent une absorption plus rapide et plus complète des substances, surtout dans le cas de la voie intraveineuse. On obtient alors des pics de concentration de courte durée, mais élevés, à l'origine d'une plus forte toxicité de la dose administrée (**Holmberg** *et coll*, **2000**).

# I.3. Le cheminement d'un toxique dans l'organisme

Un produit qui pénètre dans l'organisme peut avoir des effets bénéfiques ou néfastes. Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit : c'est ce qu'on appelle le métabolisme. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques (Lapointe, 2004) :

- · La toxicodynamie s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.
- · La toxicocinétique s'intéresse à l'influence qu'exerce l'organisme sur un toxique. Cette influence découle des processus (l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination) qui gouvernent le cheminement du toxique dans l'organisme.

# I.3.1. L'absorption

On appelle absorption le processus de pénétration d'un produit dans l'organisme. Il s'agit d'une étape importante, car, tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique. L'absorption peut se dérouler sur 3 sites principaux : le tube digestif,

essentiellement au niveau de l'estomac et de l'intestin ; les poumons au niveau des alvéoles pulmonaires ; et la peau au niveau de l'épiderme et du derme (**Tron** *et coll*, **2002**).

#### I.3.2. La distribution

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la distribution. En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus ou organes. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres. La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme diffèrent d'un produit à l'autre et dépendent souvent de la dose. Lors de leur transport sanguin, les toxiques peuvent être liées aux hématies, aux composants plasmatiques, ou se trouver à l'état libre non liées dans le sang. Le monoxyde de carbone, l'arsenic, le mercure organique et le chrome hexavalent ont une forte affinité pour les hématies, alors que le mercure inorganique et le chrome trivalent montrent une prédilection pour les protéines plasmatiques. De nombreuses autres substances sont également liées aux protéines plasmatiques. Seule la fraction libre est disponible pour la filtration et la diffusion vers les organes d'élimination. Ainsi, la liaison sanguine peut faire augmenter la durée du séjour dans l'organisme et diminuer la captation tissulaire au niveau des organes cibles (Lapointe, 2004; Holmberg et coll, 2000).

# I.3.3. La biotransformation (métabolisme)

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer. L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Deux types de réactions sont observés :

- · Réactions de phase 1 : oxydation, réduction et hydrolyse
- · Réactions de phase 2 : production d'un conjugué ou d'un métabolite à partir du toxique d'origine.

Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites. La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, véritable laboratoire chimique de l'organisme, qui contient une multitude d'enzymes. Il enrichit le sang d'éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant beaucoup de substances. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques grâce aux enzymes métabolisant les toxiques (Lapointe, 2004; Tron et coll, 2002).

#### I.3.4. L'excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'excrétion peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait) (**Lapointe**, **2004**).

# I.4. L'effet toxique

#### I.4.1. Notion d'effet toxique

Lorsqu'un individu absorbe des produits chimiques, divers effets biologiques peuvent se produire et se révéler bénéfiques ou néfastes. La notion d'effet toxique suppose des conséquences nocives pour l'organisme. L'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin. L'effet toxique est ainsi lié à la notion de toxicité. Il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

L'effet néfaste est lié à la dose, à la voie d'absorption, au type et à la gravité des lésions ainsi qu'au temps nécessaire à l'apparition d'une lésion. Un effet aigu se fait sentir dans un temps relativement court, tandis qu'un effet chronique ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (Lapointe, 2004).

### I.4.2. Comment survient et évolue un effet toxique

L'atteinte toxique: Les organismes fonctionnent dans des conditions relativement constantes (pH, oxygène, autres). C'est ce que l'on appelle l'homéostasie ou la constance du milieu intérieur. Les organismes vivants cherchent à maintenir cet équilibre afin de conserver un degré optimal de fonctionnement. Le corps humain est un ensemble de systèmes finement rodés qui peut s'adapter à de nombreuses situations d'agression, tant biologiques que physiques ou chimiques. Les processus d'adaptation de l'organisme fonctionnent continuellement pour veiller à maintenir cet équilibre. Quand cet équilibre est perturbé, cela entraîne un dysfonctionnement, c'est l'effet toxique. Il y a alors

mobilisation d'une partie de l'organisme et parfois de tout l'organisme ; des réactions diverses sont déclenchées pour répondre à l'agression et rétablir l'équilibre rompu. L'organisme peut résister à une agression toxique en autant qu'elle s'effectue à l'intérieur des limites de ses mécanismes de détoxication, d'homéostasie et de réparation. Au-delà, les mécanismes de compensation ne peuvent suffire à la tâche. Le système de défense ne peut alors contrer les effets toxiques et des manifestations, réversibles ou non, peuvent s'ensuivre (Lapointe, 2004).

Les effets fonctionnels et lésionnels: Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en changements fonctionnels ou lésionnels. Les premiers touchent l'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles. Les seconds causent une lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles. Enfin, des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (Lapointe, 2004).

La réversibilité et l'irréversibilité: Certains effets toxiques sont réversibles tandis que d'autres sont irréversibles. Des changements adaptatifs causés par un produit chimique dans un tissu ou un organe peuvent être accompagnés de changements fonctionnels et morphologiques. De tels changements peuvent être réversibles si on prévient ou arrête l'exposition. Cependant, dans certains cas, l'interruption de l'exposition n'est pas suivie d'une récupération. Il s'agit alors de changements irréversibles. Ainsi, pour un tissu tel que celui du foie, qui a une importante capacité de régénération, la majorité des atteintes sont réversibles ; au contraire, elles sont généralement irréversibles lorsqu'il s'agit d'une atteinte du système nerveux central, les neurones ne pouvant pas être facilement remplacés (Lapointe, 2004).

# I.4.3. La dose et ses relations avec les effets toxiques

Un principe important en toxicologie veut que toutes les substances chimiques soient toxiques, car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif. La dose est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé. Des doses croissantes résultent généralement en une augmentation de l'intensité et de la diversité des effets toxiques. C'est ce qu'on appelle la relation dose-effet ou exposition-effet. La notion de seuil toxique est importante, car elle peut servir à fixer des normes. La valeur seuil représente la quantité minimale sous laquelle il ne se produit pas d'effet. Au-dessus de ce seuil, l'effet observé dépend de la dose, et ce, bien qu'il y ait théoriquement des exceptions. Ce seuil s'explique par le fait que le corps humain est constitué d'un grand nombre de cellules, de tissus et d'organes ayant une sensibilité variable et qu'il possède des mécanismes de défense ou d'adaptation. Le même principe s'applique à une population d'individus, car l'effet ou les nombreux effets possibles peuvent se manifester différemment chez plusieurs personnes exposées à une même dose d'un toxique. C'est la relationdose-réponse, ou la relation entre l'exposition et le nombre d'individus qui présentent un effet donné (Lapointe, 2004).

# I.4.4. Facteurs influençant les effets toxiques

**Ø** La toxicité: Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité. Certains ont une faible toxicité, même si on les absorbe en grande quantité, par exemple le sel de table, tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités, notamment les dioxines. On peut en partie expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la structure chimique des substances. Ces différences peuvent affecter la capacité des substances à perturber le fonctionnement de l'organisme. De plus, les caractéristiques physico-chimiques, par exemple la grosseur des poussières, la

volatilité et la solubilité dans l'eau, interviennent également dans la réponse toxique (Lapointe, 2004).

- Ø L'individu: Deux principales catégories de facteurs individuels contribuent à expliquer la nature et l'intensité des effets toxiques (Lapointe, 2004):
- -<u>Facteurs génétiques</u> : Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques.
- Facteurs physiopathologiques:
- · L'âge : La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les enfants et les personnes âgées.
- · Le sexe : Il existe des différences entre les hommes et les femmes, notamment en ce qui concerne le métabolisme des toxiques.
- · L'état nutritionnel : La toxicité peut être influencée par la masse de tissus adipeux, la déshydratation, etc.
- · L'état de santé : Les individus en bonne santé sont plus résistants, car ils métabolisent et éliminent les toxiques plus facilement que ceux qui souffrent de maladies hépatiques ou rénales.
- · La grossesse : Il se produit des modifications de l'activité métabolique des toxiques au cours de la grossesse.
- Ø L'environnement: Certains facteurs environnementaux, peuvent influencer la toxicité. La lumière et la température peuvent notamment modifier les effets d'un toxique. Mentionnons comme exemple la réaction photoallergique au cours de laquelle la peau exposée à l'éthylène diamine peut devenir plus sensible à la lumière. L'exposition simultanée ou séquentielle à plusieurs produits peut

entraîner des conséquences imprévues qui peuvent différer de la somme des réponses causées par chacun des composants du mélange. C'est ce que l'on appelle une interaction toxicologique. Il existe différents termes pour décrire les interactions toxicologiques (**Lapointe**, **2004**) :

- · Addition (additivité) : la réponse est égale à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.
- · Synergie : la réponse est supérieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.
- · Potentialisation : elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance.
- · Antagonisme : la réponse est inférieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

# I.5. Les manifestations toxiques : description par quelques organes cibles

#### I.5.1. L'hépatotoxicité

C'est une atteinte du foie. Le foie est un organe vital, tout comme le cœur et les poumons. Il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général. Il participe à la digestion, à l'emmagasinage des aliments ainsi qu'à la détoxication, en aidant l'organisme à se débarrasser de ses poisons, et à l'élimination. Ila un rôle important dans la transformation des substances circulant dans le sang, dont les substances toxiques qui y sont véhiculées et qui dans plusieurs cas peuvent y être neutralisées (**Lapointe**, **2004**).

Les atteintes du foie sont complexes et diverses. Le tableau I ci-après résume les principaux effets toxiques observés.

Tableau I: Principaux effets toxiques observés sur le foie (Lu, 1992)

Lésions hépatiques	Caractéristiques	
Stéatose	Elle correspond à l'envahissement du	
	tissu par des graisses. Les toxiques	
	agissent en bloquant l'élimination des	
	triglycérides hépatiques dans le sang	
Nécrose	Elle suppose la destruction des	
	hépatocytes et correspond	
	généralement à lésion aiguë	
Cholestase	Diminution ou arrêt de l'écoulement	
	de la bile par modification de	
	l'excrétion biliaire	
Cirrhose	Présence d'infiltrations de collagène	
	dans la masse hépatique	
Hépatite	Manifestations cliniques de	
	l'inflammation du foie	
Cancérogénèse	Tumeurs primitives malignes du foie	

# I.5.2. La néphrotoxicité

C'est un effet toxique sur le rein. Le rein est l'organe d'élimination responsable de la sécrétion de l'urine. Il joue un rôle dans la régulation de l'équilibre des liquides du corps et contribue à débarrasser le sang de ses impuretés, et notamment de certains toxiques (Lapointe, 2004).

Les atteintes rénales concernent principalement le glomérule en diminuant la filtration, mais également les tubules proximaux qui concentrent les toxiques du fait de leur forte activité d'absorption et de sécrétion. D'autre part leur forte

teneur en cytochrome  $P_{450}$  leur permet de détoxifier ou d'activer les toxiques. Les principaux néphrotoxiques sont les métaux lourds, les antibiotiques, les analgésiques et certains hydrocarbures halogénés (dérivés chlorés) (**Lu, 1992**).

# I.5.3. La toxicité de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est constitué des voies aériennes supérieures (nez, pharynx ou gorge), de la trachée, des bronches, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires. L'humain est exposé par inhalation à divers agents qui existent sous plusieurs formes (gaz, vapeur, gouttelettes, fines particules) et en diverses tailles et qui ont leur toxicité et leurs caractéristiques physiques propres (Lapointe, 2004).

Les principaux effets toxiques sur l'appareil respiratoire sont (Lu, 1992) :

- Irritation locale : Les gaz irritants par exemple, l'ammoniac et le chlore entraînent des effets locaux de type bronchoconstriction, œdème et dyspnée.
- Lésions cellulaires et œdème : Ces effets surviennent après inhalation de toxiques sous forme de particules de petite taille (dérivés du béryllium, du bore, et du nickel). Des solvants organiques après absorption sont distribués dans différentes parties du corps, biotransformés dans le foie pour regagner le poumon par le sang où ils causent des lésions cellulaires et de l'œdème.
- **Fibrose et emphysème :** La fibrose pulmonaire est occasionnée par des formes cristallines (quartz), des fibres minérales (amiante) et d'autres substances fibrogènes (kaolin, talc, aluminium...). L'aluminium, l'oxyde de cadmium, les oxydes d'azote et l'ozone peuvent occasionner l'emphysème pulmonaire.
- Allergie : Certains toxiques en se liant aux protéines sanguines et pulmonaires forment des antigènes qui entraînent la formation d'anticorps. L'asthme est la

principale réponse. Les expositions prolongées peuvent induire bronchite chronique ou fibrose.

- Cancer du poumon: Arsenic, chromates, nickel, uranium, amiante augmentent l'incidence des cancers du poumon.
- Effets sur les voies respiratoires supérieures : Les particules de grandes tailles déposées dans les fosses nasales peuvent entraîner des lésions locales : congestion, métaplasie, hyperplasie, ulcérations, carcinomes. Le larynx, la trachée, les bronches peuvent être irritées par l'inhalation de vapeurs toxiques.
- Effets après exposition par d'autres voies : Certains toxiques, comme le paraquat (herbicide), peuvent entraîner des lésions pulmonaires secondaires.

### I.6. L'évaluation des effets toxiques

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études qualitatives ou quantitatives adéquates. Il existe plusieurs types d'études qui nous permettent d'évaluer les effets d'un toxique. On peut les classer dans quatre catégories (Lapointe, 2004):

- Les études épidémiologiques, qui comparent plusieurs groupes d'individus ou les études de cas ;
- les études expérimentales in vivo, qui utilisent des animaux ;
- les études in vitro, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules et ;
- les études théoriques par modélisation.

On utilise fréquemment une terminologie pratique mais arbitraire pour désigner les diverses formes d'intoxication selon la fréquence et la durée de l'exposition (tableau II).

Tableau II: les formes d'intoxication

Forme d'intoxication	Fréquence	Durée de l'exposition
	d'administration	(rongeurs)
Aigue	Unique	< 24 heures
Répétée à court terme	Répétée	= 1 mois
Subchronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

<sup>\*</sup>On parle souvent d'intoxication subaiguë, mais ce terme est considéré comme sémantiquement incorrect (OCDE, 1979)

# I.6.1. La toxicité aigue

La toxicité aiguë est habituellement définie comme l'ensemble des effets néfastes se produisant immédiatement ou peu de temps après une exposition unique ou répétée sur une période de moins de 24 heures à une ou plusieurs substances (Walum, 1998). Le terme toxicité orale aiguë est plus souvent utilisé en liaison avec les déterminations de la létalité et de la DL<sub>50</sub>. La DL<sub>50</sub> est un terme qui a été introduit et développé par Trevan en 1927. Elle est définie comme la dose déterminée statistiquement qui, lorsqu'elle est administrée dans un test de toxicité aiguë, est susceptible de causer la mort de 50% des animaux traités sur une période donnée (Oliver, 1986).

La méthode classique d'étude de la toxicité orale aiguë d'une substance (**Trévan, 1927**) consiste en une administration de ladite substance à différentes doses, par voie orale, à plusieurs groupes d'animaux d'expérience (généralement des rats ou des souris des deux sexes), à raison d'une dose par groupe. Les animaux traités sont observés de près durant les premières 24 heures et ensuite quotidiennement pendant 2 semaines et les éventuels changements de l'apparence et du comportement, ainsi que la létalité (DL<sub>50</sub>) sont notés. Des

questions se posent encore concernant l'utilisation de l'évaluation pathologique élargie en tant que partie d'une étude de toxicité aiguë. Cependant, l'autopsie macroscopique est le minimum requis par la plupart des corps de régulations gouvernementaux, comme le sont les déterminations du poids corporel peu de temps avant le traitement et après une, puis deux semaines (**Walum**, **1998**).

La valeur absolue de la DL<sub>50</sub> d'un composé varie beaucoup entre les laboratoires, et ces variations ont été attribuées aux différences, par exemple, dans les détails protocolaires, les souches animales, l'encagement, et la source de la substance chimique d'essai. La DL<sub>50</sub> et des méthodes alternatives pour l'évaluation de la toxicité aiguë ont été considérablement discutées dans différents forums internationaux au cours des années 80 et 90 (Lindgren et coll, 1983; Oliver, 1986; Rhodes et coll, 1993; Clark et coll, 1991; Fielder, 1995; Seibert et coll, 1996). Le résultat de ces discussions intensives est qu'aujourd'hui les autorités ne demandent habituellement pas des tests de DL<sub>50</sub> classiques impliquant un grand nombre d'animaux. Au contraire, les lignes directrices n° 420 (OCDE, 2001a), 423 (OCDE, 2001b), et 425 (OCDE, 2008b) de l'OCDE décrivent des méthodes alternatives bien établies et validées qui réduisent les souffrances des animaux et/ou utilisent beaucoup moins d'animaux que la méthode classique de Trevan. Cette dernière a été officiellement abrogée en décembre 2002 par l'OCDE, l'Union Européenne et les États-Unis d'Amérique (Schlede et coll, 2005).

# I.6.2. Toxicité à court terme avec administration de doses répétées et toxicité subchronique

Alors que la toxicité aiguë concerne les effets nocifs dus à des doses uniques, une forme plus commune de l'exposition humaine à de nombreux produits chimiques se fait par la répétition de doses qui ne produisent pas d'effets toxiques immédiats. Des effets tardifs peuvent survenir à cause de

l'accumulation du produit dans les tissus ou à cause d'autres mécanismes, et il est important d'identifier toute possibilité de ce genre par des études subaiguë. La limite distinguant les régimes subaiguë et chroniques d'administration des doses est souvent prise comme égale à 10% de la durée de vie des animaux d'expérience. Des périodes d'administration de doses s'étendant entre une simple dose et 10% de la durée de vie sont souvent qualifiées de mode d'administration subaiguë. Ce terme est considéré comme sémantiquement incorrect et par conséquent, pour distinguer de telles périodes des périodes décrites classiquement comme subaiguë on doit les décrire comme « études à court terme avec administration de doses répétées ». Ceci s'applique aux études portant sur 14, 21 et 28 jours. Les durées d'étude réalisées ont été principalement de 14, 28 et 90 jours. D'autres durées d'étude ont été utilisées en Toxicologie, mais on considère que le choix de ces trois durées principales qui ont le soutien de l'expérience ou pour lesquelles il existe des prescriptions en matière de réglementation, représente une approche raisonnable (OCDE, 1979).

La substance à tester est administrée quotidiennement à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux, à raison d'un niveau de dose par groupe. De manière générale, au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin doivent être utilisés. La dose la plus élevée doit provoquer des effets toxiques, sans être létale ou causer de sévères souffrances. Une séquence de doses décroissantes doit ensuite être sélectionnée en vue de mettre en évidence tout effet lié à la dose ainsi qu'une concentration sans effet nocif observé à la dose la plus faible (OCDE, 2008a).

# I.6.3. La toxicité chronique

Le but d'une étude de toxicité chronique est de déterminer les effets d'une substance d'essai, chez une espèce de Mammifère donnée, à la suite d'une exposition prolongée et répétée (OCDE, 1979).

La substance d'essai est administrée quotidiennement à plusieurs groupes d'animaux d'expérience à des doses progressives, en général pendant une période de 12 mois, bien que des durées plus longues ou plus courtes puissent aussi être choisies, en fonction des exigences réglementaires. Cette durée est assez longue pour permettre aux effets de toxicité cumulée de se manifester, tout en évitant les effets perturbateurs des changements liés au vieillissement. Il convient d'utiliser au moins trois doses et un groupe témoin. À moins de contraintes dues à la nature physico-chimique ou aux effets biologiques de la substance d'essai, le niveau de dose le plus élevé est choisi de manière à permettre d'identifier les principaux organes cibles et les effets toxiques de la substance, tout en évitant la souffrance, une toxicité sévère ou une forte morbidité ou létalité chez les animaux testés (OCDE, 2009).

# I.6.4. Méthodes substitutives à l'expérimentation animale

Des progrès scientifiques considérables ont permis le développement de modèles *in vitro* pertinents pour évaluer les effets toxiques des médicaments ou produits chimiques sur la santé humaine et la qualité de l'environnement. Cependant, dans l'état actuel de nos connaissances, les méthodes alternatives ne peuvent pas se substituer à l'animal lorsque les études portent sur l'organisme entier. En effet, les méthodes *in vitro*, même utilisées en batterie complémentaire, ne peuvent reproduire les mécanismes de régulation complexes et d'interactions entre cellules et organes. En revanche, la mise en place de stratégies dites « intelligentes » intégrant le principe des 3R (Réduction, Raffinement et Remplacement), telles que celles proposées dans le programme européen REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals*), permettront de réduire de manière significative l'expérimentation animale. Des collaborations plus efficaces au niveau international doivent maintenant se mettre en place aussi bien au niveau des

structures de validation, ECVAM (European Center for the Validation of Alternatives Methods), ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the validation of alternative methods), JaCVAM (Japanese center for the validation of alternative methods) qu'au niveau des autorités réglementaires que sont l'UE 1'OCDE (Union européenne). (Organisation de Coopération de Développement Economique), 1'ICH (International Conference onHarmonisation), pour que les méthodes validées soient réellement appliquées. Enfin, la collaboration entre les différents secteurs industriels, de la chimie, du médicament, du produit cosmétique, doit être encouragée afin d'éviter la répétition des efforts de recherche, de favoriser le partage des données sur les substances mais également le partage de l'expérience acquise sur les méthodes alternatives à l'expérimentation animale (Fabre, 200).

# DEUXIEME PARTIE: PROTOCOLE EXPERIMENTAL

#### I. Le cadre d'étude

Cette étude a été initiée par le laboratoire de Pharmacognosie. Elle s'est déroulée en partie au laboratoire de Pharmacologie pour ce qui concerne les manipulations des rats de laboratoire et dans des laboratoires privés d'analyses biologiques en ce qui concerne le dosage des certaines constantes biologiques.

#### II. Matériels et méthodes

# II.1. Matériels biologiques

#### II.1.1. Les médicaments traditionnels améliorés

Les médicaments traditionnels améliorés qui ont fait l'objet de notre étude sont :

- DIARRHA® à propriété anti-diarrhéique,
- PULMA POTION® à propriété antitussif,

#### II.1.2. Les animaux

L'espèce animale choisie pour cette étude était le rat albinos de la souche Wistar âgés de 8 à 15 semaines environ avec un poids moyen de  $192 \pm 35$  g



Rats albinos de type Wistar (Diabaté, 2017)

# II.1.3 Le matériel technique

Le matériel technique était constitué entre autre de : une balance électrique, du coton hydrophile, des tubes de prélèvements de sang dont les couleurs des bouchons sont rouges et violettes, des verres de montres, des éprouvettes gradués, des pipettes pasteurs, des sondes de gavage, un cahier de paillasse, des gants propres, des marqueurs, des compresses, des béchers, une centrifugeuse, un réchaud électrique, un bain de sable de type SELECTA, un bain-marie de type MEMMERT, du coton hydrophile, une ampoule à décanter, des capsules, une pince, des spatules, des pipettes (1ml, 2ml, 5ml et 10ml), des erlenmeyers

(50ml, 150ml), des entonnoirs, un distillateur de type HEIDOLPH, des fioles coniques.

#### II.1.4. Solvants et réactifs

Les solvants étaient entre autres de l'eau distillée, de l'éther, de l'eau de robinet.

Parmi les réactifs de laboratoire étaient :l'ammoniaque diluée au ½, des copeaux de magnésium, le réactif de Bouchardat (solution iodo-iodurée), le réactif de Dragendorff (solution iodo-bismuthate de potassium), l'acide sulfurique pur (Product : 20700.323, Batch : 13C190517, Prolabo<sup>®</sup>, flacon en bouteille de 2.5L), l'acide sulfurique dilué à 5%, l'acide citroborique à 10%, la vanilline sulfurique à 1%, le chlorure ferrique à 2%, L'éthanol à 60°, l'alcool isoamylique, l'acétate de sodium, l'ammoniaque dilué au ½, l'anhydride acétique, le chloroforme, l'acide chlorhydrique, le réactif de STIASNY, l'éther di éthylique, la lessive de soude à 10%, l'alcool chlorhydrique, le méthanol, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle.

#### II.2. Méthodes d'études

# II.2.1. Description des médicaments traditionnels améliorés

La description à consister à décrire les caractères organoleptiques qui ont porté sur l'aspect, la couleur été le gout des médicaments traditionnels améliorés

#### II.2.1.1. Test de l'observation

C'est la description du phytomédicament tel qu'il se présente à l'œil nu.

# II.2.1.3. Test du goût

Sur la langue, cinq à dix grammes de poudre ou une à deux ( du médicament sous forme liquide) sont placés et gardés dans la bouche sans avaler pendant 10 à 30 sécondes après avoir recraché l'echantillon, la bouche est rincé et le gout est apprecié: « piquant » , « sucré » , « fade » , « aigre » , « amère » , « salé » , « chaud » ( Stahl et coll., 1974 ; OUA, 1988).

#### II.2.1.4. Test de l'odorat

L'échantillon est pris entre le pouce et l'index (pour la poudre) et mis dans la paume de la main (pour le liquide). Les constituants odoriférants libérés sont testés lentement et de manière répétée. L'intensité de l'odeur a d'abord été testé par les paramètres suivants : « sans », « faible », « marquée », « forte ». Ensuite a été déterminé le type d'odeur : « aromatique », « fruité », caractéristiques. (Stahl et coll., 1974; OUA, 1988).

# II.2.2. Méthodes d'étude phytochimique

La recherche des groupes chimiques a été réalisée par des réactions coloré en tube. Les résultats sont classés selon :

- Réaction négative : -
- Réaction louche : ±
- Réaction positive : +
- Présence abondante de Composés : ++ / +++

#### II.2.2.1.1 Méthodes d'identification des groupes chimiques

#### II.2.2.1.1 Recherche des stérols et polyterpènes

Cette recherche s'est faite par la réaction de Liebermann.

# > Principe

De chaque solution, 5 mililitres de, ont été évaporée à sec dans une capsule sur le bain de sable, sans carboniser le résidu. Puis dans 1ml d'anhydride acétique, chaque résidu a été dissout à chaud dans un tube à essai. Ensuite, 0,5 ml d'acide sulfurique concentré ont été versé avec précaution le long de la paroi du tube.

L'apparition, à l'interphase, d'un anneau pourpre ou violet, virant au bleu puis au vert, indique une réaction positive (Nenmlin et Brunel; 1996)

# II.2.2.1.2 Recherche des polyphénols

Cette recherche s'est faite par la réaction au chlorure ferrique;

# > Principe

Les polyphénols sont des composés qui possèdent plusieurs groupements phénols. La colorimétrie des phénols met souvent en évidence la formation de complexes avec l'ion ferrique parce qu'elle est sélective, la coloration bleue noire ou allant du brun au noir n'étant observée que lorsque la fonction hydroxyle est bloquée. L'action du chlorure ferrique sur un groupement phénol entraine, donc, la formation d'un ion complexe donnant cette couleur brune noire.

# > Mode opératoire

A 2ml de chaque solution a été ajoutée une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2%. Le chlorure ferrique provoque en présence de dérivés polyphénoliques l'apparition d'une coloration bleu-noirâtre ou verte plus ou moins foncée. (Nenmlin et Brunel; 1996)

#### II.2.2.1.3 Recherche des flavonoïdes

Cette recherche s'est faite par la réaction dite « à la cyanidine »

# > Principe

Les flavonoïdes sont des pigments jaunes très répandus dans le règne végétal ; ils existent sous forme d'hétérosides dont la génine dérive du noyau benzogammapyrone. Leur caractérisation se fait après hydrolyse par une solution hydro-alcoolique et l'action du couple HCl/Mg<sup>2+</sup> sur la génine, qui aboutit à la formation d'un composé : le chlorure de cyanidine coloré en rouge.

#### > Mode opératoire

Chaque solution, à raison de 2ml, a été évaporée à sec dans une capsule, puis refroidie. Le résidu est, ensuite, repris par 5ml d'alcool chlorhydrique au demi. La solution obtenue est versée dans un tube à essai. Après l'ajout de 2 à 3 gouttes copeaux de magnésium (attention dégagement de chaleur). La coloration rose-orangée ou violacée est obtenue en présence des flavonoïdes. L'addition de 3 gouttes d'alcool isoamylique qui intensifie cette coloration confirme la présence de flavonoïdes. (Nenmlin et Brunel; 1996).

#### II.2.2.1.4 Recherche des tanins

# > Principe

La caractérisation des tanins se fait sous l'action conjointe de formol et d'acide chlorhydrique. Cette réaction aboutit à la formation d'un précipité brun floconneux.

Les tanins sont divisés en deux groupes :

- Les tanins galliques, dérivés de l'acide gallique et combinés sous forme d'hétérosides hydrolysables
- Les tanins catéchiques, de nature non hétérosidiques, sont formés de polymères de catéchols sous forme condensée

La réaction de Stiasny permet de différencier les tanins catéchiques condensées des tanins galliques hydrolysables. Le réactif de Stiasny est composé de formol 30% dans l'acide chlorhydrique concentré (Nenmlin et Brunel; 1996).

# > Mode opératoire

# - Recherche des tanins catéchiques par la réaction de Stiasny

5ml de chaque extrait a été évaporé à sec dans une capsule. A chaque résidu obtenu, a été ajouté 15ml de réactif de Stiasny. Le mélange obtenu a été maintenu dans un bain de sable pendant trente (30) minutes, puis refroidi. L'observation de précipités en gros flocons dans cette solution caractérise les tanins catéchiques (tanins non hydrolysables)

# - Recherche des tanins galliques

Chaque solution précédente a été filtrée. Le filtrat recueilli a été saturé d'acétate de sodium. Enfin, l'addition de 3 gouttes de chlorure ferrique à 2% provoque l'apparition d'une coloration bleu-noire intense dénotant la présence de tanins galliques (tanins hydrolysables) non précipités par le réactif de Stiasny. (Nenmlin et Brunel; 1996)

# II.2.2.1.5 Recherche des substances quinoniques libres ou combinées

# > Principe

En présence d'ammoniaque dilué au demi ou réactif de Borntraëger, les substances quinoniques donnent une coloration rouge. Le réactif de Borntraëger permet de mettre en évidence les substances quinoniques libres. Pour les substances quinoniques combinées, il faut procéder à une hydrolyse préalable pour les libérer. L'essai consiste à procéder immédiatement à l'hydrolyse des solutions pour caractériser les substances quinoniques totales (substances quinoniques libres et substances quinoniques combinées mais hydrolysées)

# **➤** Mode opératoire

2ml de chaque solution a été évaporée à sec dans une capsule. Le résidu obtenu a été trituré dans 5ml d'acide chlorhydrique au 1/5. La solution ainsi obtenue, recueillie dans un tube à essai, fut portée au bain-marie pendant 30 minutes. Après refroidissement, l'hydrolysat obtenu a été extrait par 20ml de

chloroforme dans un tube à essai. A la phase chloroformique recueillie dans un autre tube à essai a été ajouté 0,5ml d'ammoniaque dilué au demi.

L'apparition d'une coloration allant du rouge au violet indique la présence de quinones. (Nenmlin et Brunel ; 1996)

#### II.2.2.1.6 Recherche des alcaloïdes

# > Principe

Les alcaloïdes ont la propriété de se combiner aux métaux lourds (iode, bismuth, mercure) et de se précipiter sous forme de sels lourds colorés. Ainsi, les réactifs suivants ont été utilisés pour leur caractérisation. Ce sont le réactif de Dragendorff (réactif à l'iodo-bismuthate de potassium) et le réactif de Bouchardat (réactif iodo-ioduré).

# **➤** Mode opératoire

Dans une capsule, 6ml de chaque solution a été évaporé à sec. Le résidu obtenu est repris par 6ml d'alcool à 60°, puis réparti dans 2 tubes à essai.

- Dans le premier tube, ont été ajoutées 2 gouttes de réactif de Dragendorff.
   L'apparition d'un précipité ou d'une coloration orangée indique la présence d'alcaloïdes.
- Dans le deuxième tube, ont été ajoutées 2 gouttes de réactif de Bouchardat.

L'apparition d'un précipité ou d'une coloration brun-rougeâtre indique une réaction positive. (Nenmlin et Brunel; 1996)

# II.2.2.1.7 Recherche des saponosides

# > Principe

Les saponosides se dissolvent dans l'eau. Ils forment une solution moussante persistante par agitation. Cette propriété qu'ont les solutions de saponosides est utilisée pour les mettre en évidence.

# > Mode opératoire

Dix (10) ml du décocté sont placés dans dix tubes à essais de 16 mm de diamètre et de 16 cm de hauteur, chacun. La lecture est effectuée après agitation horizontale pendant 10 secondes et repos pendant 10 minutes. Les résultats sont exprimés en centimètre en fonction de la hauteur de la mousse obtenue. Une hauteur de mousse persistante supérieur à 1 cm indique la présence de saponosides (Nenmlin et Brunel; 1996).

#### II.2.3. évaluation de l'innocuité

# II.2.3.1. Détermination du poids correspondante à une « cuillère-à-caférase ».

Avant d'administrer le médicament, nous avons suivi les instructions de préparations des différents produits comme l'a indiqué le mode d'emploi inscrit sur chaque médicament.

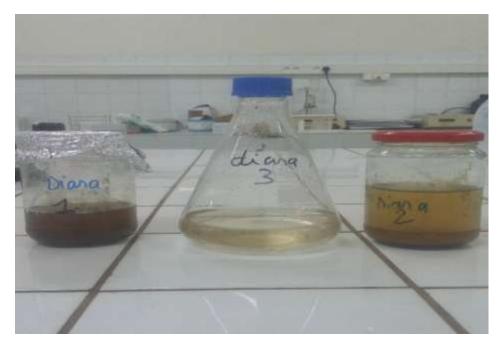
Ainsi, pour Diarrha, nous avons déterminé la quantité correspondante à une cuillère à café rase. Pour ce faire, nous avons procédés à 10 pesées d'une cuillère à café rase, puis avions fait la moyenne.

#### II.3.2. Préparation des solutions d'essais

Pour Diarrha<sup>®</sup>, il est inscrit : « Faire bouillir une dose, le contenu d'une cuillère à café rase dans 250 ml d'eau pendant 10 minutes. Boire un verre 3 fois par jour ».

Pour cela nous avons préparé trois solutions différentes correspondant à 3 quantités différentes de poudre de mélange de drogue. Nous avons fait bouilli chacune de ces quantités dans 250 ml d'eau distillée. Ces quantités étaient :

- 2000 mg de poudre sèche représentant la dose forte nommé Diarrha 1
- 1000 mg de poudre sèche représentant la dose intermédiaire nommé Diarrha 2
- 100 mg de poudre sèche représentant la dose faible nommé Diarrha 3
   L'étude a été conduite suivant la ligne directrice 407 de l'OCDE (OCDE, 2008b).



(a) Les différentes préparations avec Diarrha (Diabate, 2017)

En ce qui concerne PULMA POTION, nous avons préparé aussi 3 solutions pour obtenir 3 doses différentes. Pour obtenir les différentes de PULMA POTION, nous avons procédé à une série de dilution :

- Pour la première solution que nous avons nommé PULMA POTION 1, nous avons utilisé 100 ml de la solution telle que nous l'avons reçu sans faire de dilution. Nous l'avons considéré comme la dose forte.
- Pour la deuxième solution que nous avons nommé PULMA POTION 2, nous avons fait une dilution de moitié de PULMA POTION 1. Nous

avons fait un mélange de 100 ml de PULMA POTION 1 et 100 ml d'eau distillée. Nous avons considéré ce mélange comme étant la dose intermédiaire.

 Pour notre troisième solution appelé PULMA POTION 3, nous avons fait une dilution de moitié de PULMA POTION 2. Nous avons mélangé 100 ml de PULMA POTION 2 et 100 ml d'eau distillée. Nous avons considéré ce mélange comme étant la dose faible.



b) Les differentes preparations de Pulma Potion (DIABATE, 2017)

Les solutions obtenues étaient conservées dans des béchers en verre fermées et placées dans un réfrigérateur après chaque séance d'administration orale aux animaux.

# II.4. Répartition des animaux

Les rats étaient élevés au sein de l'Animalerie du Laboratoire de Pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à température ambiante. Les conditions d'aération étaient bonnes, et l'éclairage était naturel. Les animaux recevaient en guise de nourriture un mélange constitué de maïs et de granulés fournis par IVOGRAIN (Côte d'ivoire) et de l'eau potable en guise de boisson *ad libitum*.

Parmi les animaux d'élevage, 35 rats des deux sexes et apparemment sains ont été sélectionnés, et répartis au hasard dans les différents groupes témoins et essais. Les femelles sélectionnées étaient nullipares et non gravides. Les rats mâles et femelles préalablement séparées ont été placées dans des cages plastiques contenant des copeaux de bois renouvelé tous les 3 jours. Aucun de ces animaux n'avait été sujet à des expériences antérieures. Les 35 rats ont été répartis en 7 lots de 5 rats dont :

- 3 lots essais pour Diarrha®
- 3 lots essais pour Pulma Potion® et
- 1 lot témoin en commun pour les deux produits.

Les 3 essais pour un phytomedicaments ont concerné respectivement les 3 doses de phytomédicaments préparés.

#### II.5 Administrations des substances

Les animaux ont reçu par gavage à l'aide d'une sonde œsophagienne une dose quotidienne de la substance d'essai pendant 28 jours c'est-à-dire pendant quatre semaines successives et dans une semaine 6 jours d'administrations Les séances de gavage étaient menées au même moment de la journée. Les quantités d'extrait à administrer étaient régulièrement ajustées pour rester constante par rapport au poids de l'animal en raison de 1 ml pour 100 g de poids corporel.

#### II.6. Tests biologiques

Ces tests biologiques portent sur la prise ou la perte de poids, les paramètres hématologiques et les paramètres biochimiques.

#### **II.6.1. Poids corporels**

Tous les animaux ont été pesés avant le début du traitement, puis tous les 7 jours.

#### II.6.2. Les paramètres biologiques

A la fin de la durée du traitement, les rats ont été anesthésiés avec de l'étheréthylique. Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez les rats anesthésiés par la ponction au niveau du sinus retro orbitaire. L'échantillon du sang a été récupéré dans deux tubes, l'un contenant l'EDTA de couleur violette et l'autre tube, sec de couleur rouge. Le sang des tubes EDTA ont été destinés aux analyses hématologiques. Le sang des tubes secs ont été centrifugés à 4000 rpm pendant 10 mn. Le sérum obtenu a été conservé à -20°C pour les analyses de biochimie sanguine.

### II.6.2.1 Paramètres hématologique

Les paramètres hématologiques sont ceux obtenu grâce à la réalisation de la formule sanguine. Ce sont : les globules rouges (GR), les globules blancs (GB), l'hématocrite, l'hémoglobine, les plaquettes, le volume globulaire moyen (VGM) et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

### II.6.2.2 Paramètres biochimiques

Les Paramètres biochimiques du sang suivants ont été dosés : ce sont les transaminases (ALAT, ASAT), la créatinine et l'urée.

## II.7 Traitement statistique

Les données relatives à l'étude de l'innocuité ont été soumises à une analyse de variance à mesure répétées au risque  $\alpha=5\%$  et exprimées sous la forme de moyenne  $\pm$  écart type dans les tableaux que nous avons présenté.

Concernant la comparaison des moyennes elle a été réalisée à l'aide du test du *t*-student au risque  $\alpha=5\%$ .

Les logiciels SPSS Version 18.0 et Microsoft Excel 2016 ont respectivement été utilisés pour traiter les données et pour l'analyse des graphiques.

L'analyse de variance est significative lorsque le niveau de probabilité (p) est inférieur au niveau de probabilité théorique au risque  $\alpha = 5$  % c'est-à-dire p < 0.05. Si p > 0.05 alors la variance n'est pas significative.

## **RESULTATS**

## I. Description des médicaments traditionnels améliorés

Diarrha<sup>®</sup>, médicament traditionnelle amélioré, à propriété anti-diarrhéique, est un mélange de plante présenté sous forme de poudre sèche dans une boite blanche de 50 g. De couleur verte et d'odeur caractéristique, la poudre a un gout légèrement sucré avec un arrière-gout amer.

Pulma Potion<sup>®</sup>, médicament traditionnelle amélioré, à propriété antitussif, est aussi constitué d'un mélange de plante présenté sous forme d'une solution buvable dans une bouteille en verre de couleur verte de 500 ml. La solution a un gout amèr.

## II. Triphytochimique

Les résultats de l'étude triphytochimique sont indiqués dans le **tableau III** suivant :

Tableau III: résultats de l'étude triphytochimique

	Stérols et	Poly -	Tanins		Flavo-	Substances	Alcaloïdes		Saponosides
	PolyTerpènes	Phénols	Gal	Cat	noïdes	Quinoniques	D	В	
Diarrha <sup>®</sup>	++	++	_	++	++	+	++	++	++
Pulma®	++	++	_	+	+	+	++	++	+

#### NB:

(+): réaction positive.

Le nombre de (+) varie en fonction de l'intensité de la coloration ou de la mousse obtenue.

(-): réaction négative;

Cat : Catéchique; Gal : Gallique ; D : Dragendorff;

B: Bouchardat

# III. Résultats de l'évaluation de l'innocuitéIII.1 Détermination du poids correspondante à une « cuillère à café rase »

N° ccr	Ccr 1	Ccr 2	Ccr 3	Ccr 4	Ccr 5	Ccr 6	Ccr 7	Ccr 8	Ccr 9	Ccr 10
Poids	1,752	1,852	1,82	1,734	1,706	1,767	2,402	1,254	1,684	1,882

Dose cuillère à café rase (ccr) = dose Poids moyen =  $1,7853 \pm 0,2785$ 

## III.2. Effets des différents produits sur le poids des animaux

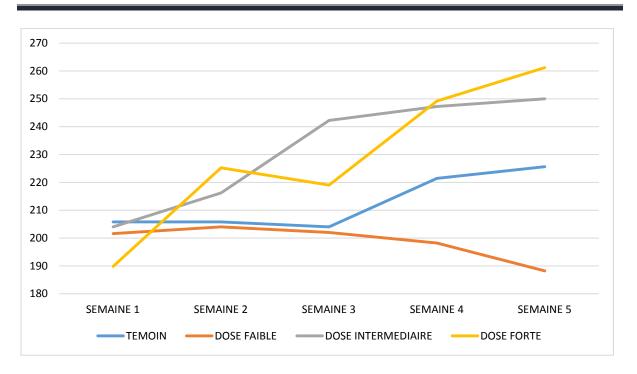
## III.2.1. Effet de Diarrha® sur le poids des animaux

Pour notre étude, nous allons nous intéresser à Moyenne des poids par lot par semaine pour voir l'évolution des poids en fonction des différents dosages

# TABLEAU RECAPTULATIF DE LA MOYENNE DES POIDS POUR CHAQUE LOT PAR SEMAINE POUR Diarrha®

	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5
Lot témoin	205,8	205,8	204	221,4	225,6
Dose faible	201,6	204	202	198,2	188,2
Dose intermediaire	204	216,2	242,2	247,2	250
<b>Dose forte</b>	189,8	225,2	219	249,2	261,2

S: semaine



Graphique 1: poids des rats traités avec le produit DIARRHA.

Le test de la différence significative appliquée aux rats ayant reçu une forte dose et les rats témoins au seuil 5% révèle une homogénéité des poids des rats traités à forte dose et les rats témoins car p > 0.05 {pie-value=0,17 t = -1,4 IC= [-41; 8]}.

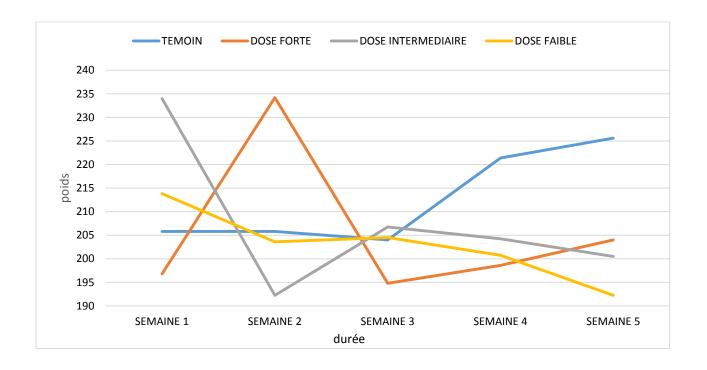
Le poids des rats traités à dose intermédiaire subissent une hausse significative dès la deuxième semaine jusqu'à la fin de l'expérience p < 0.05{pie-value = 0.017, IC= [-38;-0.2]}.

Le des rats traités à dose faible baisse dès la première semaine jusqu'à la fin de l'expérience p < 0.05 {pie-value = 0.041 IC = [-6.11; 33.55]}.

## III.2.2. Effet de Pulma Potion® sur le poids des animaux

 $\frac{\textbf{Tableau recaptulatif de la moyenne des poids pour chaque lot par semaine pour Pulma}{\textbf{Potion}^{@}}$ 

	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5
Temoin	205,8	205,8	204	221,4	225,6
Dose faible	213,8	203,6	204,4	200,8	192,2
Dose intermediaire	234	192,2	206,8	204,2	200,4
<b>Dose forte</b>	196,8	234,2	194,8	198,6	204



Graphique 2 : poids des rats traités avec le produit Pulma Potion®

Quel que soit le dosage de médicament administré, le poids des rats traités est identique à celui des rats témoins.

#### III.3. Effets des produits sur les paramètres hématologiques

Pour notre étude, nous allons utiliser la moyenne de chaque paramètre pour chaque dosage durant les quatre semaines de traitement.

## III.3.1. Diarrha®

Tableau IV : Recaptilatif de la moyenne de chaque paramètre pour chaque dosage durant quatre semaines

	Lot	Lot	Lot	Lot
	Témoin	Dose forte	Dose intermédiaire	Dose faible
Globules blancs (10 <sup>3</sup> )	14,14	10,8565	10,545	8,945
Lymphocytes (%)	82,69	79,06	76,04	65,085
Globules rouges (10 <sup>6</sup>	7,158	6,3665	6,356	6,0245
Hématocrites (%)	44,985	39,745	40,735	38,975
VGM (fL)	62,945	63,54	64,68	65,025
CCMH (%)	31,155	32,945	31,64	33,51
TCMH (pg)	19,64	20,855	20,43	21,625
Hémoglobine (g/dl)	14	13,065	12,88	12,965

#### Les globules blancs

Pour les globules blancs on constate une baisse significative du taux des Globules blancs ( $10^3$ ) p < 0.05 { $\mathbf{t} = 2.3$  IC= [-23;150,76] pie-value=0,00127} après les quatre semaines de traitement quel que soit la dose.

#### Les lymphocytes

Aux doses fortes {t=3,5 IC= [23; 45,08] pie-value=0,418} et intermédiaire {t=1,4578 IC = [7,01; 67] pie-value=0,6234}, p > 0.05. Il n'y a pas de variation significative mais à la dose faible on constate une baisse significative {t=2,35 IC = [-0,12; 13,77] pie-value=2,56<sup>E</sup>-16}, p < 0.05.

Dans l'ensemble, il n'y a de variation significative quelque soit les paramètres excepté le taux de globules blancs et le taux de lymphocytes.

#### II.3.2. Pulma Potion®

<u>Tableau V</u>: résultats des différents paramètres hématologiques après administration de PULMA POTION

TABLEAU RECAPTILATIF LA MOYENNE DE CHAQUE PARAMETRE POUR CHAQUE DOSAGE DURANT LES QUATRE SEMAINE DE TRAITEMENTS PULMA POTION (voir tableau précédent)

	Témoin	Dose forte	Dose intermédiaire	Dose faible
Globules blancs (10 <sup>3</sup> )	14,14	11,325	9,955	7,68
Lymphocytes (%)	82,69	81,765	84,61	71,9325
Globules rouges (10 <sup>6</sup>	7,158	7,251	6,0085	6,407
Hématocrites (%)	44,985	44,27	35,171	42,615
VGM (fL)	62,945	61,765	68,37	66,585
CCMH (%)	31,155	31,65	31,855	30,945
TCMH (pg)	19,64	19,315	21,65	20,4675
Hémoglobine (g/dl)	14	13,985	12,965	13,115

En effet pour les paramètres ayant subi une variation significative on a L'intervalle de confiance IC est dans [-123,089 ;123,044] t€[-1,77 ;44,072] pievalue<0,05 pour les paramètres qui ne varient pas on a l'intervalle de confiance est dans [123 ;700] t€[1,77 ,16,34] pie-value>0,05

#### Globules blancs

Les globules blancs (10<sup>3</sup>) subissent une baisse significative lors du traitement avec PULMA POTION pour les trois doses du médicament.

#### Lymphocytes

Les Lymphocytes (%), quel que soit la dose administrée ne varie pas significativement excepté à la dose faible où l'on observe une baisse significative.

Dans l'ensemble, il n'y a de variation significative quel que soit les paramètres excepté le taux de globules blancs et le taux de lymphocytes.

## II.4. Effets des différents produits sur les paramètres biochimiques du rats

Pour notre étude, nous avons utiliser la moyenne de chaque paramètre pour chaque dosage durant les quatre semaines de traitement

#### II.4.1. DIARRHA

Tableau VI: Recaptilatif la moyenne de chaque parametre pour chaque dosage durant les quatre semaines de traitements diarrha

	Lot témoin	Lot dose forte	Lot Dose intermédiaire	Lot Dose faible
Urée	0,35	0,34	0,29	0,25
Créatinine	11,2	11,72	10,58	9,2
ALAT	35,15	40,45	34,7	31,3
ASAT	98,25	85,75	82,25	70,2

Tableau VII : résultats des différents tests d'échantillon des paramètres biochimiques après administration de DIARRHA

		Test des échantille	ons TEMOIN	-DOSE FORTE				
		Différences ap	pariées					
Moyenne	Ecart type	cart type Moyenne erreur standard   Intervalle de confiance 95%						
			Inférieur	Supérieur	t	ddl	Sig. (bilatéral)	
-0,9475	7,963995542	3,981997771	-13,6199941	11,72499409	-0,238	3	0,827	
		Test des échantillons T	EMOIN-DOS	E INTERMEDIAIR	E			
		Différences ap	pariées					
Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard	Intervalle d	Intervalle de confiance 95%				
			Inférieur Supérieur		t	ddl	Sig. (bilatéral)	
4,295	7,840605844	3,920302922	-8,18115355	16,77115355	1,096	3	0,353	
		Test des échantill	ons TEMOIN	-DOSE faible				
		Différences ap	pariées					
Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard	Intervalle o					
			Inférieur	Supérieur	t	ddl	Sig. (bilatéral)	
8,1875	13,386148	6,693074001	-13,1128486	29,48784863	1,223	3	0,309	

Les tests entre les rats témoins et les rats traités à dose forte, à dose intermédiaire à dose faible au seuil 5% prouve que les échantillons sont tous les mêmes. En effet le test de Student entre les rats témoins et les rats traités à forte dose donne une pie-value égale **0,827** qui donc supérieur au seuil 5% de plus la statistique de test t=-0,238 se trouve dans l'intervalle de confiance [-3,98 ; 17,73] les conditions d'acception d'hypothèse d'égalité des moyennes et des variances sont vérifiées, les paramètres biochimiques sont identiques entres elles de la première à la dernière semaine. De même le test entre les rats témoin et ceux traité à dose intermédiaire après quatre semaines de traitement nous donne une pie-value égale à 0,353>5% la statistique de test t=1,096 avec l'intervalle de confiance est dans la zone d'acception de l'hypothèse d'homogénéité des échantillons à savoir [-8,18;16,772]. Le test entre les rats témoins et les rats traités à faible dose du DIARRHA donne une pie-value de 0.309 > 5% t=1,223 l'intervalle confiance [-13,11;29,49] (t [-13,11;29,49]) donc les échantillons sont les mêmes après quatre semaines de traitement. En effet les quatre paramètres Urée, Créatinine, ALAT et ASAT ne subissent aucune variation significative durant les quatre semaines de traitement.

### **II.4.2. PULMA POTION**

Tableau VIII : résultats des différents paramètres biochimiques après administration de PULMA POTION

	Témoin	Dose	Dose	Dose
		forte	intermédiaire	faible
Urée (g/l)	0,3505	0,254	0,305625	0,28
Créatinine (g/l)	11,2	9,505	11,2525	10,275
ALAT(g/l)	35,15	20,55	32,65	37,45
ASAT(g/l)	98,25	50,6	86,2	66,4

Tableau IX : résultats des différents tests d'échantillon des paramètres biochimiques après administration de DIARRHA

	Test des échantillons TEMOINS-DOSE FORTE							
Différences								
appariées								
Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard	intervalle de	confiance 95%				
			Inférieur	Supérieur	t	ddl	Sig. (bilatéral)	
15,985	22,1591042	11,07955211	-19,2750797	51,24507968	1,443	3	0,245	
		Test des échantillons TEM	OIN- DOSE IN	ITERMEDIAIRE				
	Différences appariées							
Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard	intervalle de	confiance 95%				
			Inférieur	Supérieur	t	ddl	Sig. (bilatéral)	
5,58	9,76782814	4,883914072	-9,9627943	21,1227943	1,143	3	0,336	
		Test des échantillons	TEMOIN-DOS	SE FAIBLE				
		Différences appari	ées					
Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard	intervalle de confiance 95%					
			Inférieur	Supérieur	t	ddl	Sig. (bilatéral)	
7,4325	14,8814501	7,440725071	-16,247208	31,11220801	0,999	3	0,391	

#### Urée

Le test de la différence significative au seuil  $\alpha=5\%$  appliqué au traitement pour **Urée** montre l'existence d'une baisse significative {t=1,345 IC=[-2;18,15] pie-value=0,00012}, l'Urée baisse significativement pour toutes les doses

#### Créatinine

La Créatinine ne subit aucune variation significative par apport au lot témoin quel que soit la dose administrée

#### ALAT

L'ALAT ne subit aucune variation significative durant les quatre semaines de traitement {t=1,29 IC= [5;15,5] pie-value=0,8}.

**ASAT** 

L'ASAT des rats traités avec PULMA subit une baisse significative de la première semaine jusqu'à quatrième pour les rats traités avec la forte dose et la dose faible.

#### II.5. Comparaison des paramètres étudiés

Ici, il s'agit de mettre en exergue la différence entre PULMA et DIARRHA en comparant leur effet sur les différents paramètres étudiés

## II.5.1. Paramètres hématologiques

PULMA et DIARRHA diminuent le taux de globules blancs. Diarrha diminue le taux de lymphocytes.

#### II.5.2 paramètres biochimiques

On observe aucune variation des paramètres pour les deux excepté l'ASAT qui baisse significativement pour les rats traités avec DIARRHA.

# **DISCUSSION**

Notre étude a eu pour objectifs de réaliser pour deux médicaments traditionnels améliorés l'étude phytochimique et d'étudier l'innocuité.

Le screening phytochimique réalisé sur nos deux médicaments traditionnels améliorés de couleur verte montre la présence des groupes chimiques suivants : les tanins catéchiques, les polyphénols, les alcaloïdes, les saponosides, les flavonoïdes, les stérols et polyterpènes. Cependant nous n'avons pas trouvé de tanins galliques dans nos conditions de travail.

Pour identifier les risques pour la santé humaine d'une exposition répétée aux différents extraits des médicaments traditionnels améliorés qui ont fait l'objet de notre étude, la recherche de l'innocuité a été effectué pendant 4 semaines.

#### 1. Le poids des rats

La suivie de l'évolution du poids pour les rats soumis à l'administration des deux produits a montré d'après les différents graphiques que :

- Les rats soumis à l'administration des doses fortes et intermédiaires de DIARRHA ont vu leurs poids augmentés par rapport au lot témoin. Il a été constaté que plus la dose était forte plus le poids des animaux augmentait.
- Pour ce qui concerne les rats soumis aux doses faibles de DIARRHA, nous avons constaté une diminution de leur poids corporel par apport au lot témoin.
- Quant à PULMA POTION, il a été constaté une baisse pondérale pour tous les dosages par apport au lot témoin.

Dans certaines études antérieures, des chercheurs ont démontré que la diminution du poids des animaux est un bon indice de toxicité (**Adeneye** *et coll*, **2006**; **Manda** *et coll*, **2017**). Le changement du poids est utilisé comme un

indicateur général des effets indésirables des composés chimiques (El HIlaly, 2004).

Ainsi, la perte du poids est corrélée à l'état physiologique de l'animal et peut être expliquée, non seulement par l'anorexie (**Betti, 2012**), mais aussi par l'altération du métabolisme des animaux (**Mukinda et Syce, 2007**). Mais dans l'ensemble, la perte de poids ne varie pas significativement par apport au lot témoin. Cette perte de poids peut être due aussi aux flavonoïdes qui sont présent dans la préparation de PULMA POTION comme l'a démontré les travaux de **Samout** *et coll*. en 2016.

Par contre, l'augmentation de poids observée chez les rats traités avec DIARRHA est due à la présence de plantes à hautes valeurs nutritifs tel que *Adansonia digita* comme l'a montré les études menées par **Magdi en 2004**. En plus *d'Adansonia digitata* notons aussi la présence de *Oriza sativa* qui est riche en amidon.

#### 2. Les paramètres hématologiques

Le système hématopoïétique est parmi les cibles les plus sensibles des toxiques, ce qui fait des affections de ce système un bon indice de toxicité d'une substance (Adeneye et coll, 2006). Au cours de notre expérience, nous n'avons pas observé de variations significatives de tous les paramètres par apport au lot témoin des deux produits excepté le taux de globules blancs qui montre une baisse significative pour les deux produits surtout chez les animaux. Nous en déduisons que les deux médicaments diminuent la réponse immunitaire soit en influençant la production de globules blancs ou en agissant directement sur les cellules elles même en les détruisant. Cette diminution pourrait aussi s'expliquer par une activité anti proliférative de la ligné blanche des extraits de feuilles et de galles de Guiera senegalensis pour PULMA (Kouamé et coll., 2009)

#### 3. Paramètres biochimiques

Nos deux produits n'ont entrainé aucune modification significative des paramètres biochimiques que nous avons dosés excepté l'ASAT chez les rats ayant reçu une forte dose de PULMA POTION.

Les transaminases ou aminotransférases sont des enzymes tissulaires 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 et warnes, 1992). A forte dose, nous avons constaté une baisse du taux D'ASAT. La baisse de taux d'ASAT n'a pas de signification pathologique. Néanmoins, ce résultat pourrait aussi s'expliqué par une carence en vitamine B6 ou par un effet hépato protecteur de notre solution. Nous pouvons déduire de cela qu'il se pourrait que PULMA POTION à forte dose provoque une augmentation de la consommation en vitamine B6.

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 indicateur de la fonction rénale plus fiable que la créatinine sérique (**Palani** *et coll.*, 2009). Après traitement, nos deux produits n'ont eu aucun effet sur l'urée et la créatinine. On pourrait expliquer cela par la présence de flavonoïdes qui sont des groupes chimiques intervenant dans la résistance des parois cellulaires et des vaisseaux sanguins.

CONCLUSION

Notre étude a porté sur la recherche de l'innocuité de 2 médicaments traditionnels améliorés. Administré pendant 4 semaines, l'extrait stimule une croissance pondérale en particulier à la dose forte et à la dose intermédiaire de DIARRHA, mais une baisse des poids à la dose faible de DIARRHA et à tous les niveaux de dose de PULMA POTION. Il a été observé une baisse des globules blancs pour les deux médicaments. Nous avons constaté une diminution significative de l'ASAT pour tous les deux produits. Par ailleurs, ils n'ont induit aucun changement significatif au niveau de la fonction rénale. Cette étude montre l'innocuité des médicaments traditionnels améliorés soumis à notre étude car ils présentent une faible toxicité pour l'utilisateur. La dose thérapeutique de DIARRHA proposé par le fabricant (environ 1753 mg) étant proche de notre dose forte et PULMA, nous conseillerons aux utilisateurs du médicament un respect stricte de la posologie et d'en limité l'utilisation au nombre de jour de jour recommandé par le fabriquant.

REFERENCES

- 1. **Abiona D.L., Adedapo Z. Suleiman M.K.** Proximate Analysis, Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of Baobab (*Adansonia digitata*) Leaves. *IOSR Journal of Applied Chemistry (IOSR-JAC). Volume 8, Issue 5 Ver. I (May. 2015), PP 60-65.*
- 2. Abubakar M.S., Sule M.I., Pateh U.U., Abdurahman E.M., Haruna A.K., and Jahun B.M. In *vitro* snake venom detoxifying action of the leaf extract of *Guiera senegalensis*. Journal of Ethnopharmacology 2000;69(3):253-257.
- 3. **Adedapo AA, Shabi OO, and Adedokun OA.** Anthelmintic efficacy of the aqueous crude extract of *Euphorbia hirta* Linn in Nigerian dogs. Veterinarski Arhiv 2005; 75 (1): 39-47.
- 4. Adeneye, A. A.; Ajagbonna, O. P.; Adeleke, T. I.; Bello, S. O. (2006). Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous extract of *Musanga cecropioides* in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 105: 374-379.
- 5. Adeola, S. O., Ndukuba, M. A. and Igwe, S. Information on *Crossopteryx febrifuga* online. http://www.specie information.com 2011; (Retrieved 08-09-2011).
- Aderibigbe AO, Emudianughe TS, Lawal BA. Antihyperglycaemic effect of Mangifera indica in rat. Phytother Res. 1999;13:504–7.
- 7. **Ai-Qarawi AA, Al-Damegh MA, EI-Mougy SA**. Hepato Protective Influence of *Adansonia digitata* Pulp. Journal of Herbs, Species & Medicinal Plants. 2003; 10:3.
- 8. Anani, K., Hudson, J., De Souza, C., Akpagana, K., Towers, G., Arnason, J., & Gbeassor, M. (2000). Investigation of Medicinal Plants of Togo for Antiviral and Antimicrobial Activities. *Pharm. Biol.*, 38, 40-45.
- 9. **Ancolio C. & coll.** Antimalarial activity of extracts and alkaloïds isolated from six plants used in traditional medicine in Mali and Sao Tome. Phytothérapy Res 2002;16:646-649.

- 10.**Arbonnier M.** (2002) Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest, 2° éd., Paris : CIRAD MNHN, 576 p.
- 11. Arbre d'Adansoria digitata disponible sur India's Endangered
- 12.**Arbre** *d'Erythrina senegalensis* disponible <u>https://frank-alina-afrika17.travellerspoint.com/21/</u>
- 13. Arbre de Citrus limonum disponible sur myrtea-formations.com
- 14. Arbre de *Crossopteryx februfiga disponible sur* calphotos.berkeley.edu
- 15. Arbre de *Mangifera indica* disponible sur
  - a. <a href="http://www.atoo.ci/2018/05/08/entretenir-les-vergers-de-manguiers-permet-deviter-les-pertes-pisteurs/">http://www.atoo.ci/2018/05/08/entretenir-les-vergers-de-manguiers-permet-deviter-les-pertes-pisteurs/</a>
- 16. Arias, B. Á., et Ramón-Laca, L. (2005). Pharmacological properties of citrus and their ancient and medieval uses in the Mediterranean region. *Ethnopharmacology*, **97**, 89-95.
- 17. Arollado EC, Peňaa IG and Dahiliga VRA. Platelet augmentation activity of selected Philippine plants. Int J Pharm Phytopharmacol Res 2013; 3 (2): 121-123.
- 18. Assogbadjo, A., Sinsin, J., & Van Damme, P. (2005). Caractères morphologiques et production des capsules de baobab (*Adansonia digitata* L.) au Benin. *Fruits*, 60, 327-340.
- 19. **Atrous Fatima, Menzri Yasmina.** Contribution à l'étude phytochimique et biologique des flavonoïdes chez l'espèce Citrus limon et évaluation de leur pouvoir anti bactérien. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master. 2015. 10p
- 20. **Atsamo, A.D., T.B. Nguelefack, J.Y. Datte and A. Kamanyi**, 2011. Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents. J. Ethnopharmacol., 134: 697-702.
- 21. Babou A. B. Etude des potentialités agroforestières, de la multiplication et des

- usages de Guiera senegalensis J.F. GMEL., mémoire de fin d'études. 8-9
- 22.**Banjerdpongchai, R., Wudtiwai, B. and Sringarm, K**. 2013. Cytotoxic and apoptotic-inducing effects of purple rice extracts and chemotherapeutic drugs on Human cancer cell lines. Asian Pacifc Journal of Cancer Prevention 14(11): 6541-6548.
- 23.**Basma AA, Zakaria Z, Latha LY and Sasidharan S**. Antioxidant activity and phytochemical screening of the methanol extracts of *Euphorbia hirta* L. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2011; 4(5): 386-390.
- 24.**Basma AA, Zakaria Z, Latha LY and Sasidharan S**. Antioxidant activity and phytochemical screening of the methanol extracts of *Euphorbia hirta* L. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2011; 4(5): 386-390.
- 25. Bassene E., Mahamat B., Lo M., Boye C.S.B. et Faye B. Comparaison de l'activité antibactérienne de trois *Combretaceae* : *Combretum micranthum*, *Guiera senegalensis* et *Terminalia avicemoides*. Fitoterapia 1995 ;66 :86-87.
- 26.**Baumer M.,** 1995. Arbre, arbustes et arbrisseaux nourriciers en Afrique occidentale.-Dakar: Enda-Editions (Série Etudes de Recherches. 168-169-170)
- 27.**Becker, B.** (1983). The contribution of wild plants tohurnan nutrition in the Ferlo (Northern Senegal) *Agroforestry Systems*, 1, 257-267.
- 28.**Bidla G, Titanji VP, Jako B, Bolad A, Berzins K.** Antiplamodial activity of seven plants used in African folk medicine. Indian J Pharmacol. 2004;36:245–6.
- 29.**Blessy B Mathew\***, **Suresh K Jatawa**, **Archana Tiwari**, phytochemical analysis of citrus limonum pulp and peel in International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 4, Issue 2, 2012.
- 30.**Boullard, B., (2001).** Dictionnaire Plantes Médicinales du Monde Réalités et croyances Ed ESTEM– 636p
- 31.**Burkill H.M.** (1997). The useful plants of west tropical Africa. Royal gardens kew, vol. 4; 969 p.
- 32. Calomme, M., Pieters, I., Vlietinck, A., etVanden-Berghe, D. (1996). Inhibition of bacterial mutagenesis by Citrus flavonoids. *Planta Med.*, 62 (3), 222-226.

- 33.Cha, J. Y., Cho, Y. S., Kim, I., Anno, T., Rahman, S. M., et Yanagita, T. (2001). Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, **56**, 349-358.
- 34. Chatthongpisut, R., Schwartz, S. J. and Yongsawatdigul, J. 2015. Antioxidant activities and antiproliferative activity of Thai purple rice cooked by various methods on human colon cancer cells. Food Chemistry 188: 99-105.
- 35. Chigora P, Masocha R, Mutenheri F: The role of indigenous medicinal knowledge (IMK) in the treatment of ailments in rural Zimbabwe: the case of Mutirikwi communal lands. J Sustainable Develop Africa. 2007, 9: 26-43.
- 36. Chouna JR, Tamokou JD, Nkeng-Efouet AP, Lenta BN & Sewald N. Antimicrobial triterpenes from the stem bark of *Crossopteryx febrifuga*. Zeitschrift für Natur forsch *Journal of Biosciences*, 2015; 70(7-8): 169-173.
- 37. Clark, D. G.; Fielder, R.; Joseph, C.; Gardner, J.; Smith, M. (1991). The future for acute oral toxicity testing. In: *Animals and Alternatives in Toxicology* (Balls M, Bridges J, Southee J, eds). London: Macmillan Academic and Professional Ltd:pp.1-21.
- 38. Codja, C., Fonton, K., Assogbadjo, A., & Ekue, M. (2001). Le baobab une espèce à usage multiple au Benin. Cent. Int. d'Ecolo. Dév. integr. (CECODI) Cotonou, Benin.
- 39. Daniel Fortin., Modou Lô., Guy Maynant (1990). Plantes Médicinales du Sahel. CRCI Ed, Montréal, 114 p 183-185 pp.
- 40.De Boer, H, Kool, A (2004). Medicinal Plants in Tanzania. p. 10 Derardt R, Jongney S, Delevalcee F, Falhout M (1980). Release of Prostaglandin E and F in an analgesic Reaction and its Inhibition. Eur. J. Pharmacol. 51: 17 24
- 41.**De Saqui-Sannes G.** (1971) Etude chimique de polyphénols naturels. Données structurales et pharmacologiques des principes actifs d'Euphorbia hirta L. (Euphorbiacées), Thèse d'état de docteur en Pharmacie, Université Paul Sabatier

- (UER des Sciences pharmaceutiques), Toulouse, 224 p.
- 42. Delisle, H., Bakari, S., Gevry, G., Picard, C., & Ferland, G. (1997). Teneur en Provitamine A de Feuilles vertes Traditionnelles du Niger. *Cahiers Agricultures*, 6(8), 553-560.
- 43. Del-Rio, J. A., Fuster, M.D., Gomez, P., Porras, I., Garcia-Lidon, A., et Ortuno, A. (2004). *Citrus limon*: a source of flavonoids of pharmaceutical interest. *Food Chemistry*, 84, 457-461.
- 44. **Diouf A.** & coll. Toxicological study of Guiera senegalensis Lam (Combretaceae). Dakar Med. 2000;45(1):89-94.
- 45.**Dolo A.** (1991). Contribution à l'étude toxicologique des plantes médicinales au Mali, Thèse Pharmacie, Bamako, 191 p.
- 46.**Doughari, J.H.** (2010). Evaluation of antimicrobial potential of stem bark extracts of *Erythrina senegalensis* DC, Afriacan Journal of Microbiology Research 4 (7): 1836-1841.
- 47. Dutta D, Bhattacharya MK, Chowdhury AS, Nair GB, Ramakrishna BS, Bhattacharya SK. Uncooked rice powder in oral rehydration solution: An alternative to glucose or cooked rice powder. Ind J Med Research 1998;107:252-62.
- 48.**Edeoga, H. O., Okwu, D. E. and Mbaebie**, B. O. Phytochemical Constituents of some Nigerian Plants. African J. of Biotechnology. 2005; 4 (6): 685 688.
- 49. *Erythrina senegalensis*, taxonomie et situation géographique disponible sur <a href="http://fr.hortipedia.com/index.php?title=Erythrina\_senegalensis&printable=yes">http://fr.hortipedia.com/index.php?title=Erythrina\_senegalensis&printable=yes</a>
- **50.***Euphorbia hirta* **L., 1753**; classification disponible sur https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/452876/tab/taxo
- 51.**Fabre, I**. (2008). Méthodes Substitutives à L'expérimentation Animale : Aspects Réglementaires, État de L'art et Perspectives. *Bull. Acad. Vét. France*, Tome 161, N°5 : 403-407
- 52.**Fall S.T.,** 1993. Valeur nutritive des fourrages ligneux; leur rôle dans la complémentation des fourrages pauvres des milieux tropicaux. Thèse

- Doct. Univ. Sces Tech. Languedoc Ensam, Montpellier (France)
- 53. Fayaz Ahmad S, Sultan P Ashour AE Khan TH Attia SM Bakheet SA and Abd-Allah AR. Modulation of Th1 cytokines and inflammatory mediators by *Euphorbia hirta* in animal model of adjuvant-induced arthritis. Inflammopharmacology 2013; 21(5): 365-375.
- 54. Feuille et fleur de Guiera senegalensis disponible sur West African Plants
- 55. Ficarra R., Tommasini S., Ficarra P., Carulu M., Melardi S., Di Belia M.R., Calabrô M.L., De Pasquale R., Germano M.P., Sanogo R., Casuscelu F. (1997) Isolation e characterization of Guiera senegalensis J. F. Gmel. active principles, Bollettino Chimico Farmaceutico, 1 36, 454-459.
- 56.**Fielder, R. J.** (1995). The fixed dose procedure as an alternative to the classical LD50 test: acceptance by the EEC and OECD. In *Alternative Methods in Toxicology and the Life Sciences*. Vol 11 (edited by A. M. Goldberg and L. F. M. van Zutphen)Mary Ann Liebert, New York.pp 269-274.
- 57.Flahaut **E**. (1999)Pharmacopée etmédecine traditionnelle dans l'Ouest du Burkina Faso : Plantes médicinales et soins du couple mère enfant, diplôme Thèse pour le d'état de Docteur en pharmacie, Université de Lille II.
- 58. Fleur d'Adansoria digitata disponible sur <a href="http://pza.sanbi.org/adansonia-digitata">http://pza.sanbi.org/adansonia-digitata</a>.
- 59.**fleur d'***Erythrina senegalensis* disponible sur <a href="https://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantes-medicinales-erythrine.1615846.8.html">https://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantes-medicinales-erythrine.1615846.8.html</a>
- 60.**Fleur** *d'Euphorbia hirta Euphorbia hirta* flowers disponible sur https://www.flickr.com/photos/47108884@N07/8688660592
- 61. Fleur de *Crossopteryx febrifuga* disponible sur VIRBOGA
- 62.Fleurs de Citrus limonum

  https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Citrus limonum 1.JPG

- 63.**Fortan D., Lo M Et Maynart G.**1997. Plantes médicinales du sahel.- Dakar : Enda-Edition.- Série Etudes et recherches, n°187-188-189
- 64. Fruit d'Adansoria digitata disponible sur <a href="https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/448518/tab/taxo">https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/448518/tab/taxo</a>.
- 65.**fruit** *d'Erythrina senegalensis* disponible sur <a href="http://fasobrousse.e-monsite.com/pages/vegetaux/page-13-1-1.html">http://fasobrousse.e-monsite.com/pages/vegetaux/page-13-1-1.html</a>
- 66. Fruit de Crossopteryx febrifuga disponible sur West African Plants
- 67. Fruit de Guiera senegalensis disponible sur Jardins du Monde
- 68. Fruit de Mangifera indica disponible sur <a href="http://www.montraykreyol.org/article/fete-de-la-mangue-en-inde-e-kitan-nou-ke-respekte-fwi-annou-konsa">http://www.montraykreyol.org/article/fete-de-la-mangue-en-inde-e-kitan-nou-ke-respekte-fwi-annou-konsa</a>
- 69. Fruits de Citrus limonum Le Château du Bois
- 70.Fuster, M. D. (1997).Citrus Flavonoids.Distribution, modulation by phytorregulators and their possible physiological function.PhD. University of Murcia. Spain.ISBN: 84-7684-973-0.
- 71. **Galil, N.** (1996). Evaluation of baobab Gonglase solution for home management of diarrhea in Sudanese children. Suède.
- 72. Galvez J., Zarzuelo A., Crespo M.E., Jimenez J., Suarez A. (1993) Antidiarrhoeic activity of quercitrin in mice and rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **45** (2): 157-159.
- 73. Galvez J., Zarzuelo A., Crespo M.E., Lorente M.D., Ocete M. A., Jimenez J. (1993) Antidiarrhoeic activity of *Euphorbia hirta* extract and isolation of an active flavonoid constituent, *Planta Medica*, **59** (4): 333-336.
- 74. **Garrido G, Gonzalez D, Delporte C**. Analgesic and anti-inflammatory effects of *Mangifera indica* extract (Vimang) Phytother Res. 2001;15:18–21.
- 75. Ghasemi, K., Ghasemi, Y., et Ebrahimzadeh, M.A. (2009). Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of 13 Citrus species peels and tissues. *Pakistan J.Pharmacol. Sci.*, 22, 277-281.

- 76.**Goddard C and Warnes T**, 1992. Raised liver enzymes in asymptomatic patients: investigation and outcome. DigDis 10: 218-226.
- 77. González-Molina, E., Domínguez-Perles, R., Moreno, D.A., et García-Viguera, C. (2010). Natural bioactive compounds of Citrus limon for food and health. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **51.** 327-345.
- 78. Grain d'Adansoria digitata disponible sur Feedipedia
- 79. Grain d'Oriza sativa disponible sur fr.123rf.com
- 80.Graine d'erythrina senegalensis disponible sur

  https://www.google.com/search?biw=1366&bih=635&tbm=isch&sa=1&ei=Gw
  LvW\_bGL42yaumeuMAM&q=Erythrina+senegalensis+graine&oq=Erythrina+s
  enegalensis+graine&gs\_l=img.3...30420.32570.0.33688.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0...0...
  1c.1.64.img..0.0.0....0.P9uPeiH9upg
- 81.**Graine de** *Mangifera indica* disponible sur <a href="http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Marche/mangue.htm">http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Marche/mangue.htm</a>
- 82. Grains decortiqué d'Oriza sativa disponible seb-leipzig.de
- 83.**Guinko S.** (1988) Connaissance des arbres et arbustes du Burkina Faso par les langues vernaculaires, Université de Ouagadougou.
- 84. **Gustad, G**., 2001. Non-Timber Forest Products and Harvesting of *Adansonia digitata* L. in the Municipality of Cinzana, Mali. Mémoire maîtrise : Biologie et conservation de la nature : Université d'agriculture de Norvège
- 85.H. A. Betti, H. A. Betti, A. C. Stein, E. Dallegrave, A. T. Barth Wouters, T. T. Negrão Watanabe, D. Driemeier, A. Buffon, & M. S. Kuze Rates, Acute and repeated-doses (28 days) toxicity study of *Hypericum polyanthemum* Klotzsch ex Reichardt (Guttiferare) in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 50 (2012) 2349 2355, https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.012
- 86.**Halilu M.E, A. Abubakar, Garba M.K and Isah A.** A. Antimicrobial and Preliminary Phytochemical studies of Methanol Extract of Root Bark of

Crossopteryx febrifuga (Rubiaceae). Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 2 (12), pp. 066-070, December, 2012

- 87.**Halilu M.E, A. Abubakar, Garba M.K et Isah A. A**. Antimicrobial and Preliminary Phytochemical studies of Methanol Extract of Root Bark of *Crossopteryx febrifuga* (Rubiaceae) in Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 2 (12), pp. 066-070, December, 2012. 3
- 88.**Holmberg B.**; **Högberg J.**; **Johanson G.** (2000). La Toxicologie. Définitions et Concepts. In *Encyclopédie de Sécurité et de Santé au Travail*.Vol 1 (edited by J. M. Stellman), pp 33.3-33.8. Organisation Internationale du Travail, Genève.
- 89. <a href="http://fr.hortipedia.com/index.php?title=Erythrina\_senegalensis&printable=yes">http://fr.hortipedia.com/index.php?title=Erythrina\_senegalensis&printable=yes</a>
  90. <a href="https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/446894/tab/taxo">https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/446894/tab/taxo</a>
- 91.**J. El Hilaly, Z. H. Israili & B. Lyoussi**, Acute and chronic toxicological studies of *Ajuga iva* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 91 (2004) 43 50
- 92.**J. Nunez-Selles, Antioxidant Therapy; Myth or Reality? J. Braz. Chem.** Soc., 16(4), 101 108 (2005).
- 93.**J. T. Mukinda & J. A. Syce,** Acute and chronic toxicity of the aqueous extract of *Artemisia afra* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 112 (2007) 138 144
- 94.**Jenifer S, Laveena DK, Priya S, Singh SJS and Jeyasree** J. Antimicrobial screening of *Euphorbia hirta* L. and *Pedalium murex* L. A comparative study. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2014; 3(12): 1221-1226.
- 95. Johnson P.B., Abdurahman E.M., Tiam E.A., Abdu-Aguye I., Hussaini I.M. (1999) *Euphorbia hirta* leaf extracts increase urine output and electrolytes in rats, *J Ethnopharmacol.*, **65** (1): 63-69.

- 96.Johnson PB, Abdurahman EM, Tiam EA, Abdu-Aguye I and Hussaini IM. *Euphorbia hirta* leaf extracts increase urine output and electrolytes in rats. J Ethnopharmac 1999; 65(1): 63-69.
- 97. Kangang R., Zintchem R., Dimo T., Panjo Yewah M. (2001) Effets des extraits totaux aqueux de Mallotus appositifolium et de *Euphorbia hirta* 'Euphorbiaceae) sur l'activité contractile intestinale du rat, *African Journal of Science and technology (Science & Enginerring Series)*, 2 (2), 8-11.
- 98. Kangwan, N., Pintha, K., Preedapirom, W., Tantipaiboonwong, P., Chumphukam, O. and Suttajit, M. 2015. Learning and memory enhancing effects of anthocyanin in black rice extract on cerebral ischaemia in mice. Science Asia 41: 315-321.
- 99. **Karumi, Y., Augustine, A., & Umar, I.** (2008). Gastroprotective effects of aqueous extract of *Adansonia digitata* leaf on ethanol-induced ulceration in rats. *J. Biol. Sci*, 8, 225-228.
- 100. Kawaguchi, K., Kikuchi, S., Hasunuma, R., Maruyama, H., Yoshikawa, T., et Kumazawa, Y. (2004). A citrus flavonoid hesperidin suppresses infection-induced endotoxin shock in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(5), 679-683.
- 101. **Kenne, F.** (1994). Contribution à l'étude de l'activité antidiarrhéique de la pulpe de fruit de *Adansonia digitata* L. (*Bombacacae*). Thèse, Univ. Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal.
- 102. **Kerarho J. et Adam J.G.(1974)**. La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : plantes médicinales et toxiques. Ed Vigot Frère Paris, 372p, 347-349pp, 386-387pp.
- 103. **Kerharo, J., & Adam, J.** (1974). La pharmacopée sénégalaise traditionnelle. Plantes médicinales et toxiques. *Vigot Frères, Paris, France. pp* 1007.

- 104. **Kodio A., (1986).** Contribution à l'étude de la consommation des sirop antitussifs en république du Mali : évaluation du besoin et amélioration de la mise au point du Balembo sirop, Thèse Pharmacie, Bamako, 55 p.
- 105. **Kouassi et coll,** Antipyretic Activity Of Aqueous Extract Of Crossopteryx Febrifuga Stem Barks In Wistar Rats In World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences
- 106. **Kumar S, Rashmi and Kumar D.** Evaluation of antidiabetic activity of *Euphorbia hirta* Linn. in streptozotocin induced diabetic mice. Indian J of Natural Products and Resources 2010; 1(2) 200-203.
- 107. Kurowska, E. M., Borradaile, N. M., Spence, J. D., et Carroll, K. K. (2000). Hypocholesterolemic effects of dietary citrus juices in rabbits. *Nutrition Research*, 20, 121-129.
- 108. L'arbuste de *Guiera senegalensis* disponible sur <u>Tsammalex</u>
- 109. **Lamien C.L.** Etude de l'activité antivirale d'extraits de galles de *Guiera* senegalensis .F. Gmel. (*Combretaceae*), pour leurs exploitations dans le traitement de la variole aviaire. Thèse unique es sciences biologiques appliquées, Université de Ouagadougou. 2005 ;172p.
- 110. **Lanhers M.C.** (1988) Contribution à l'étude ethnopharmacologique et étude pharmacologique d'Euphorbia hirta L.: propriétés psychotropes, analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, Thèse de doctorat de l'Université de Metz, mention Pharmacognosie, Centre des Sciences de l'Environnement, 629 p.
- 111. **Lanhers M.-C. et coll** Euphorbia hirta. Monographie de Plante Ethnopharmacologia, N°36, Novembre 2005, P 14-15
- 112. Lanhers M.C., Fleurentin J., Cabalion P., Rolland A., Dorfman P., Misslin R., Pelt J.M. (1990) Behavioral effects of *Euphorbia hirta* L.: sedative

- and anxiolytic properties, J. Ethnopharmacol., 29: 189-198.
- 113. Lanhers M.C., Fleurentin J., Dorfman P., Mortier F., Pelt J.M. (1991) Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Euphorbia hirta* L., *Planta Medica*, **57** (3): 225-231.
- 114. **Lanhers M.C., Soulimani R., Fleurentin J., Dorfman P.** (1991) Mise en évidence *in vivo* et *in vitro* de l'activité analgésique d'Euphorbia pilulifera L., *Phytotherapy*, 34/35, 9-12.
- 115. Lanhers, M.C., Fleurentin, J., Dorfman, P., Misslin, R., Mortier, F. (1996) Neurophysiological effects of *Euphorbia hirta* L., *Phytotherapy Research*, **10** (8): 670-676.
- 116. Lanhers, M.C., Fleurentin, J., Mortier, F., Pousset, J.L., Pelt, J.M. (1987) Minireview: Composition chimique d'*Euphorbia hirta*, *Al Biruniya*, **3** (2): 121- 136.
- 117. **Lapointe, G.** (2004). *Notions de Toxicologie*. Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail du Québec, Québec. 67 p.
- 118. Latham P (2002). Bee-keeping in Bas Congo a contribution to sustainable agriculture.
- 119. Leardkamolkarn, V., Thongthep, W., Suttiarporn, P., Kongkachuichai, R., Wongpornchai, S. and Wanavijitr, A. 2011. Chemopreventive properties of the bran extracted from a newly-developed Thai rice: The Riceberry. Food Chemistry 125: 978–985.
- 120. **Lesschaeve, I., & Noble, A.** (2005). Polyphenols: factors influencing their sensory properties and their effects on foods and beverage preferences. *Am. J. Clin. Nutr*, 81, 330–335.
- 121. **Lindgren, P.**; **Thelestam, M.**; **Lindquist, N. G.** (1983). First CFN symposium on LD50 and possible alternatives. *Acta Pharmacol Toxicol*,52

(Suppl II).

- 122. **Lu, F. C.** (1992). Toxicologie: Données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. MASSON, Paris.360 p.
- 123. **M. Umadevi, R. Pushpa, K.P. Sampathkumar, Debjit Bhowmik.** Rice-Traditional Medicinal Plant in India in Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. Vol. 1 No. 1 2012, 9-10.
- 124. **Magdi A. Osman**. Chemical and Nutrient Analysis of Baobab (*Adansonia digitata*) Fruit and Seed Protein Solubility in *Plant Foods for Human Nutrition* 59: 29–33, 2004.
- 125. **Mahmood N. & coll.** Inhibition of HIV infection by caffeoylquinique acid derivatives. Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 1993;4:235-240.
- 126. *Mangifera indica* L., 1753; classification disponible sur https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/446894/tab/taxo
- 127. **Manthey, J. A., Guthrie, N., et Grohmann, K. (2001).** Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. *Current Medicinal Chemistry*, **8**, 135-153.
- 128. Moundipa, P. F., Njayou, F. N., Yanditoum, S., Sonké, B. and Tchouanguep, F. M. (2002). Medicinal plants used in the Bamun region of the Western province of Cameroon against jaundice and other liver disorders. Cam. J. Biol. Biochem. Sc. 2: 39-46.
- 129. **Nacoulma O.** (1996) Plantes médicinales et pratiques médicinales traditionnelles au Burkina Faso, Cas du plateau central, Thèse de Doctorat ès Sciences Naturelles, Université de Ouagadougou.
- **Nacoulma/ Ouédraogo O.G.** Plantes médicinales et Pratiques médicales Traditionnelles au Burkina Faso: Cas du plateau central Tome I et II. Thèse de Doct. d'Etat ès Sciences Naturelles, Université de Ouagadougou. 1996; 242p et 285p.
- 131. Nantaprapa Nantiyakul, Samuel Furse, Ian Fisk, Timothy J. Foster, Gregory Tucker, David A. Gray. Phytochemical Composition of Oryza sativa

- (Rice) Bran Oil Bodies in Crude and Purified Isolates in J Am Oil Chem Soc (2012) 89:1867–1872
- 132. **NenmlinJ;Brunel J.F.; 1995- 1996,**Travaux pratiques de matière médicale 3<sup>ème</sup> année, Editions ; P39-43
- 133. **Niaye S.S.**, 2010.- Le Baobab ou Adansonia digitata : Une plante à usages multiples et à grande capacité antioxydante (en ligne). http://www.baomix.com/baobab-baomix-pulpe-fruit-antioxydant-madagascarsenagal-pain-singe-baobab-fruit-pulp-powder-poudre/le-baobab-ou-adansoniadigitata-une-plante-a-usages-multiples-et-a-grande-capacite-antioxydante (consulté le 01/06/ 2010)
- 134. Occhiuto F, Sanogo R., Germano M. P., Keita A., D'angelo V., De Pasquale R. (1 999) Effects of some Malian plants on respiratory tract, Journal of Pharmacy and Pharmcology, 51,1 299-1 303.
- 135. **OCDE**. (1979). Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la toxicologie à court et à long terme. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques* Vol 1, number 4, pp 1-15. OCDE, Paris.
- 136. **OCDE**. (2008a). Étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques* Vol 1, number 4, pp 1-14. OCDE, Paris.
- 137. Oh, W. Keun; Lee, S. H., Ahn, S. C., Ahn, J. S., Mbafor, J.T.; Wandji, J.; Fomum, Z.T.; Chang, H. K.; Kim, Y. Hae, (1999) Prenylated isoflavonoids from *Erythrina senegalensis* Phytochemistry– Vol.51, N°8: 1147-1150
- 138. Oliver J. A. (1986). Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies. In *Chemicals Testing and Animal Welfare* (The National Chemicals Inspectorate), pp 119-142. Solna, Sweden.
- 139. **OMS**. (2000). principes méthodologiques généraux pour la recherche et

- l'évaluation relative à la médecine traditionnelle. Organisation Mondiale de la Santé, Genève.79 p.
- 140. **OMS.** (2002). Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002- 2005. Organisation Mondiale de la Santé, Genève. 65p.
- 141. **Oriza sativa, taxonomie** disponible sur <a href="https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/111793/tab/taxo">https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/111793/tab/taxo</a>
- 142. Otimenyin S O\* And Uzochukwu D C, Spasmolytic And Antidiarrhea Effects Of The Bark Of *Erythrina Senegalensis* And Root Of *Kigelia Africana In* Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research ,Vol. 3, Issue 4, 2010; 11-14
- 143. **OWEN. J.,** 1970. The Medico-Social and Cultural Significance of *Adansonia digitata* (Baobab) in African Communities. African Notes. *Bulletin of the Institute of African Studies*. **60**: 24-36.
- 144. **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.
- 145. Park HY, Lee KW, Choi HD. Rice bran constituents: Immunomodulatory and therapeutic activities. Food Funct 2017;8:935-43.
- 146. Lemos MR, Souza-Soares LA. Rice and its byproducts in Southern Brazil. Vetor. Rev Ciênc Exatas Engenharias 2000;10:21-36.
- 147. da Silva MA, Sanches C, Amante ER. Prevention of hydrolytic rancidity in rice bran. J Food Eng 2006;75:487-91.
- 148. Oliveira Mdos S, Feddern V, Kupski L, Cipolatti EP, Badiale-Furlong E, de Souza-Soares LA, *et coll* Changes in lipid, fatty acids and phospholipids composition of whole rice bran after solid-state fungal

fermentation. Bioresour Technol 2011;102:8335-8.

- 149. Kondo S<sup>1</sup>, Teongtip R, Srichana D, Itharat A. Antimicrobial activity of rice bran extracts for diarrheal disease in <u>J Med Assoc Thai.</u> 2011 Dec;94 Suppl 7:S117-21.
- 150. **Fontaine O, Gore SM, Pierce NF**. Rice-based oral rehydration solution for treating diarrhea. Cochrane Database of Systematic Reviews (2):CD001264,2000.
- 151. Kouamé J., Gnoula Charlemagne, Palé Eloi, Bassolé Imael, P. Guissou I, Simpore Jacques Et Nikiéma, J.-B. (2009). Etude des propriétés cytotoxiques et anti-radicalaires d'extraits de feuilles et de galles de Guiera senegalensis J. F. Gmel (Combretacae). Science et technique, Sciences de la santé. 32. 9-23.
- 152. OCDE, 2008b. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques 407
- 153. **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.
- 154. Perrucci S, Fichi G, Buggiani C, Rossi G, Flamini G. Efficacy of mangiferin against Cryptosporidium parvum in a neonatal mouse model. Parasitol Res. 2006;99:184–8.
- 155. **Peterson, J. J., Beecher, G.R., Bhagwat, S. A., Dwyer, J. T., Gebhardt, S.E., Haytowitz, D. B., et Holden, J. M. (2006).** Flavanones in grapefruit, lemons, and limes: A compilation and review of the data from the analytical literature. *Food Composition and Analysis*, **19**,74-80.

- 156. Pierre MANDA, Oya MANDA, Madeleine Obouo Vangah-Manda, Ehoulé KROA et Sébastien Djédjé DANO. ÉTUDE DES TOXICITÉS AIGUE ET SUBAIGUË DU REMÈDE NATURE UTILISE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME in Rev. Ivoir. Sci. Technol., 29 (2017) 145 158
- 157. Pitija, K., Nakornriab, M., Sriseadka, T., Vanavichit, A. and Wongpornchai, S. 2013. Anthocyanin content and antioxidant capacity in bran extracts of some Thai black rice varieties. International Journal of Food Science and Technology 48: 300-308.
- 158. **Plant d'Oriza sativa disponible sur** plant d'Oriza sativa disponible sur nomadicimagery.com
- 159. **Pousset J. L., (2004).** Plantes médicinales d'Afrique, SECUM/Edisud Edition, France, 287 p.
- 160. **Ramadan, A., Harraz, F., & El-Mougy, S**. (1994). Antiinflammatory analgesic and antipyretic effects of the fruit pulp of *Adansonia digitata*. *Fitoterapia*, 65, 418-422.
- 161. **Rathnakumar K, Verma R, Jaikumar S and Sengottuvelu S.** Antiulcer activity of *Euphorbia hirta* against experimentall induced ulcer in rats. International Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2013; 2(3): 16-20.
- 162. **Rhodes, C.; Thomas, M.; Athis J**. (1993). Principles of testing for acute toxic effects. In *General and Applied Toxicology*. Vol 1 (edited by B. Ballantyne, T. Marrs, P. Turner), Stockton Press, New York.pp 49-87.
- 163. **Ridet J., Chartol A.** (1964) Les propriétés anti-dysentériques de l'*Euphorbia hirta, Méd. Trop.*, **24** (2): 119-143.

- 164. Rivera DG, Balmaseda IH, Leon AA, Hernandez BC, Montiel LM, Garrido GG, et coll Anti-allergic properties of *Mangifera indica* L.extract (Vimang) and contribution of its glucosylxanthone mangiferin. J Pharm Pharmacol. 2006;58:385–92.
- 165. Sairam K, Hemalatha S, Kumar A, Srinivasan T, Ganesh J, Sarkar M, et coll Evaluation of anti-diarrhoeal activity in seed extracts of *Mangifera indica*. J Ethnopharmacol. 2003;84:11–5.
- 166. **Salawu O.A., Chindo B.A., Tijani A.Y and Adzu B.** (2008): Analgesic, Anti-inflammatory, Anti-pyretic and Anti-plasmodial Effects of the Methanolic Extract of *Crossopteryx febrifuga*. *Journal of Medicinal Plant Research*, 2(8): 213-218.
- Ndukuba MA. Gastroprotective effect of Crossopteryx febrifuga in Wistar rats. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medecine, 2011; 8(3): 300-306.
- 168. **Samba N.A.S. Et Gaye A.,** 2003. Nouvelle plante Maraichère du Sahel. Fiche technique ISRA.- 6p
- 169. **Samout N, et al. Biomed Pharmacother**. 2016 Intérêt des flavonoides dans la perte de poids. L'exemple de Plantago.
- 170. **Sana K.; Fakhra S.; Khalida K.; And Zainab Mahboob.** PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF DIFFERENT VARIETIES OF RICE (*ORYZA SATIVA* LINN) in Sci.Int.(Lahore),27(6),6239-6243,2015
- 171. **Sanchez GM, Re L, Giuliani A, Nuñez-Selles AJ, Davison GP, Leon-Fernandez OS.** Protective effects of *Mangifera indica* L.extract, mangiferin and selected antioxydants against TPA-induced biomolecules oxidation and peritoneal macrophage activation in mice. Pharmacol Res. 2000;42:565–73.

- 172. **Sangkitikomol, W., Tencomnao, T. and Rocejanasaroj, A**. 2010. Effects of Thai black sticky rice extract on oxidative stress and lipid metabolism gene expression in HepG2 cells. Genetics and Molecular Research 9(4): 2086-2095
- 173. **Sanogo R.** (1999). Pharmacognosie et pharmacodynamie de plantes utilisées dans la médecine traditionnelle au Mali, Thèse de Doctorat de recherche, Faculté de Pharmacie, Université de Messine, Italie, 195 p.
- 174. Sanogo R., Crisafi G., Germano M.P., De Pasquale R., Bisignagno G.

Evaluation of Malian traditional medicines: screening for antimicrobial activity.

Phytotherapy Research 1998a;12:S154-S156.

- 175. **Sanogo R., De Pasquale R., Germano M.P.** (1998c) The antitussive activity of Guiera senegalensis J.F. Gmel (Combretaceae), Phytotherapy Research, 1 2, 1 32-1 34
- 176. Sanon S, Ollivier E, Azas N, Mahiou V, Gasquet M, Ouattara CT, Nebie I, Traore AS, Esposito F, Balansard G, Timon-David P & Fumoux F. Ethnobotanical survey and *in vitro* antiplasmodial activity of plants used in traditional medicine in Burkina Faso. *Journal Ethnopharmacology*, 2003; 86(2-3): 143-147.
- 177. Seibert, H.; Balls, M.; Fentem, J. H.; Bianchi, V.; Clothier, R. H.; Dierickx, P. J.; Ekwall, B.; Garle, M. J.; Gomez-Lechon, M. J.; Gribaldo, L. et coll (1996). Acute toxicity testing in vitro and the dassification and labelling of chemicals. *ATLA*, 24: 499-510.

- 178. Sena, Van der Jagt, D., Rivera, C., Tsin, A., Muhamadu, L., Mahamadou, O., Millson, M., Pastuszyn, A., & Glew, H. (1998). Analysis of nutritional components of eight famine foods of the Republic of Niger. *Plant Foods for Human Nutrition*, 52, 17-30.
- 179. **Sharma SR, Dwivedi SK, Swarup D**. Hypoglycemic potential of *Mangifera indica* leaves in rats. Int J Pharmaco. 1997;35:130.
- 180. **Sidibé, & Williams, J.** (2002). *Baobab Adansonia digitata : Fruits for the future* (Vol. 4). Univ. Southampton, UK: International Center for Underutilized Crops (ICUC).
- 181. **Silbergeld, E. K.** (2000). La Toxicologie : Introduction. In *Encyclopédie de Sécurité et de Santé au Travail*. Vol 1 (edited by J. M. Stellman). Organisation Internationale du Travail, Genève.pp 33.2-33.3.
- 182. **Singh GD, Kaiser P, Youssouf MS, Singh S, Khajuria A, Koul A, Bani S, Kapahi BK, Satti NK, Suri KA and Johri RK**. Inhibition of early and late phase allergic reactions by *Euphorbia hirta* L. Phytotherapy Res 2006; 20(4): 316-321.
- 183. **Stoilova I, Gargova S, Stoyanova A, Ho L.** Antimicrobial and antioxidant activity of the polyphenol mangiferin. Herb Polonica. 2005;51:37–44.
- 184. **Šutovskáa IM, Fraňováa S, Prisežnakováa L & Nosáľováa G.**Antitussive activity of polysaccharides isolated from the Malian medicinal plants. *International Journal of Biology Macromolecule*, 2009; 44(3): 236-239
- 185. **Suwannalert, P. and Rattanachitthawat**, S. 2011. High levels of phytophenolics and antioxidant activities in Oryza sativa-unpolished Thai rice strain of Leum Phua. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 10(4): 431-436.

- 186. **Tal Dia, A., Touré, K., Sarr, M., & (1997)**. Qualité technique des consultations prénatales au Sénégal. *Dakar-Médical*, 68-73.
- 187. Tanko Y, Yerima M, Mahtdi MA, Yaro AH, Musa KY, Mohammed A. Hypoglycemic Activity Of Methanolic Stem Bark Of *Adansonia digitata* Extract On Glucose Levels Of Streptozocin-Induced Diabetic Wistar Rats. Inter National Journal Of Applied Research In Natural Products. 2008; 1(2):32-36.
- 188. **Taxonomie d'Adansonia digitata** disponible sur <a href="https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/448518/tab/taxo">https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/448518/tab/taxo</a>
- 189. **Taxonomie de Citrus limonum** disponible sur <a href="https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/91809/tab/taxo">https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\_nom/91809/tab/taxo</a>
- 190. **Tepongning RN, lucantoni L, Nasuti CC, Dori GU, Yerbanga SR, Lupidi G, et coll** Potential of a *khaya ivorensis- Alstonia boonei* extract combination as antimalarial prophylactic remedy. J Ethnopharmacol. 2011; 137: 743-751
- 191. **Thiyagarajan V**. Pharmacognostical, Phytochemical Pharmacological Studies on Seeds of *Adansonia digitata* Linn., Department Of Pharmacognosy. College Of Pharmacy, Madras Medical College, Chennai-3.
- 192. Thiyagarajan Varutharaj, Muthusamy Periyannan, Jayshree Narayanan, Vijaya Bharathi Raj Kishore. A Review on *Adansonia digitata* Potential Herb. Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2015; 7(1):1-4.
- 193. **Tige feuille d'Euphorbia Hirta** disponible sur <a href="http://www.medicina-oculta.samael.org/site/index.php?pagina=61">http://www.medicina-oculta.samael.org/site/index.php?pagina=61</a>

- 194. **Tiwari P, Kumar K, Pandey AK, Pandey A, and Sahu PK**. Antihepatotoxic activity of *Euphorbia hirta* and by using the combination of *Euphorbia hirta* and *Boerhaavia diffusa* extracts on some experimental models of liver injury in rats. International Journal of Innovative Pharmaceutical Research 2011; 2(2):126-130.
- 195. **Togola A, Austarheim I, Theis A, Diallo DH, Paulsen BS**. Ethnopharmacological uses of *Erythrina senegalensis:* a comparison of three areas in Mali, and a link between traditional knowledge and modern Biological Science. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine. 2008;4:6
- 196. Tona L, Cimanga RK, Mesia K, Musuamba CT, Bruyne TD, Apers S, Hernans N, Miert SV, Pieters L, Totte J and Vlietinck AJ. Antiamoebic and spasmolytic activities of extracts from some antidiarrhoeal traditional preparations used in Kinshasa, Congo. Phytomedicine 2000; 7(1): 31-38.
- 197. **Tona L, Kambu K, Ngimbi N, Mesia K, Penge O, Lusakibanza M & Cimanga K.** Antiamoebic and spasmolytic activities of extracts from some antidiarrhoeal traditional preparations used in Kinshasa, Congo. *Journal Phytomedicine*, 2000; 7(1): 8-31.
- 198. Tona L., Kambu K., Mesia K., Cimanga K., Apers S., De Bruyne T., Pieters L., Totte J., Vlientinck A.J. (1999) Biological screening of traditional preparations from some medicinal plants used as antidiarrhoeal in Kinshasa, Congo, Phytomedicine, 6 (1): 59-66.
- 199. Tona L., Kambu K., Ngimbi N., Mesia K., Penge O., Lusakibanza M., Cimanga K., De Bruyne T., Apers S., Totte J., Pieters L., Vlietinck A.J. (2000) Antiamoebic and spasmolytic activities of extracts from some antidiarrhoeal traditional preparations used in Kinshasa, Congo, Phytomedicine, 7 (1): 31-38.

- 200. Tona L., Ngimbi N., Tsakala M., Mesia K., Cimanga K., De Bruyne T., Apers S., Totte J., Pieters L., Vlietinck A.J. (1999)

  Antimalarial activity of 20 crude extracts from nine African medicinal plants used in Kinshasa, Congo, J Ethnopharmacol, 68 (1-3): 193-203.
- 201. **Toury J.,** 1961.- Aliments de Cueillette et de Complément au Sénégal et Zone sahélienne. Vol 8, Numéro 2: 139/156.
- 202. **Traore, F. ; Nene-BI, S.A. ; Zahoui, O.S. et Koffi, A., (2004).** Etudes des effets d'extraits d'*Erythrina senegalensis*, d'*Heliotropium indicum* et de *Zizyphus mauritiana* sur l'activité électrique du cœur de lapin enregistré à l'aide d'un électrocardiographe *in* Ethnopharmacologia— n°34, 43-52.
- 203. **Trevan,** J. (1927). The error of determination of toxicity. *Proc. Roy. Soc.*, 101B: 483-514.
- 204. **Tripoli, E., La-Guardia, M., Giammanco, S., Di-Majo, D., et Giammanco, M. (2007).** Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties. *Food Chemistry*, **104**, 466-479.
- 205. **Tron, I.**; **Piquet, O.**; **Baert, A.**; **Mouton, C.** (2002). *Toxon Manuel de Toxicologie*. Guide technique. ADEME, Angers. 128p
- 206. **Tronc d'erythrina senegalensis** disponible sur <a href="http://fasobrousse.e-monsite.com/pages/vegetaux/page-13-1-1.html">http://fasobrousse.e-monsite.com/pages/vegetaux/page-13-1-1.html</a>
- 207. **Uppal G, Nigam V and Kumar A**. Antidiabetic activity of ethanolic extract of *Euphorbia hirta* Linn. Der Pharmacia Lettre 2012; 4(4):1155-1161.
- 208. **Valnet J. (2001).** La santé par les fruits, légumes et les céréales. Ed Vigot. pp: 207-281.

- 209. **Vijaya K., Ananthan S., Nalini R.** (1995) Antibacterial effect of theaflavin, polyphenon 60 (*Camellia sinensis*) and *Euphorbia hirta* on *Shigella spp.*-a cell culture study. *J Ethnopharmacol*, **49** (2): 115-118.
- 210. Vimalanathan, S., Kang, L., Treyvaud Amiguet, V., Livesey, J., Arnason, J., & Hudson, J. (2005). *Echinacea purpurea* aerial parts contain multiple antiviral compounds. *Pharm. Biol*, 43, 740-745.
- 211. **Walum, E**. (1998). Acute Oral Toxicity. *Env. Health Persp.*, 106: 497-503.
- 212. **Wickens, G**. (1982). The baobab-africa's upside-down tree. In (Vol. 37, pp. 173-209): Kew Bull.
- 213. Yazzie, D., Vanderjagt, D., Okolo, A., & Glew, R. (1994). The amino acid and mineral content of baobab (*Adansonia digitata* L.) leaves *Journal of Food Composition and Analysis*, 7, 189-193.
- 214. Yihunie Jung-Ah Kim, Eunhee Park, Ye-Jung Kim, Negussie Rett, Gulelat Dessie. A Methanol Extract of *Adansonia digitata* 1. Leaves Inhibits Proinflammatory Inos Possibly via the Inhibition of NF-KB Activation. Biomolecules and Therapeutics. 2013; 21(2):146-152.
- 215. Yusha'u M, Hamza MM, Abdullahi N. Antibacterial activity of *Adansonia digitata* stem bark extracts on some clinical bacterial isolates. *Int J Biomed Health Sci* 2010; **6**: 129-135.
- 216. Zagga, A. I., Abduljabbar, I. A, Garko, M.B.A., Tsoho, B. And Gbande, S. Phytochemical Composition of Adansonia digitata L. Leaf Extracts. Proceedings of 6th NSCB Biodiversity Conference; Uniuyo 2018 (300 304pp)



#### **EVOLUTION DU POIDS**

<u>Produits : DIARRHA</u> <u>LOT I: LOT TEMOIN</u>

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE	SEMAINE 5	Moyenne des
				4		poids tout le
						long de
						l'expérience
RAT 1	208	208	196	214	219	209
RAT 2	215	215	220	214	235	219,8
RAT 3	192	192	192	214	215	201
RAT 4	216	216	216	227	240	223
RAT 5	198	198	196	238	219	209,8
Moyenne	205,8	205,8	204	221,4	225,6	
des poids						
par lot par						
semaine						

# LOT II : DOSE FORTE 2000 mg/kg

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne des
	1	2	3	4	5	poids tout le
						long de
						l'expérience
RAT 1	183	225	219	250	262	227,8
RAT 2	166	239	222	251	263	228,2
RAT 3	162	222	230	254	254	224,4
RAT 4	244	243	216	248	260	242,2
RAT 5	194	197	208	243	267	221,8
Moyenne	189,8	225,2	219	249,2	261,2	
des poids						
par lot par						
semaine						

# LOT III: DOSE INTERMEDIAIRE 1000 mg/kg

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne des
	1	2	3	4	5	poids tout le
						long de
						l'expérience
RAT 1	223	234	255	265	250	245,4
RAT 2	222	224	240	246	248	236
RAT 3	173	189	258	259	258	227,4
RAT 4	225	226	216	218	242	225,4
RAT 5	177	208	242	248	252	225,4
Moyenne	204	216,2	242,2	247,2	250	
des poids						
par lot par						
semaine						

# LOT IV : DOSE FAIBLE 100 mg/kg

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	SEMAINE 5	Moyenne des
						poids tout le
						long de
						l'expérience
RAT 1	193	194	189	190	189	191
RAT 2	209	206	207	206	205	206,6
RAT 3	225	210	215	210	184	208,8
RAT 4	176	189	180	185	199	185,8
RAT 5	205	221	219	200	164	201,8
Moyenne	201,6	204	202	198,2	188,2	
des poids						
par lot par						
semaine						

# PRODUIT : PULMA LOT II : DOSE FORTE

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne des
	1	2	3	4	5	poids tout le
						long de
						l'expérience
RAT 1	186	211	213	211	210	206,2
RAT 2	203	207	225	203	184	204,4
RAT 3	203	271	201	204	207	217,2
RAT 4	183	207	171	195	215	194,2
RAT 5	209	275	164	180	204	206,4
Moyenne	196,8	234,2	194,8	198,6	204	
des poids						
par lot par						
semaine						

#### **LOT III : DOSE INTERMEDIAIRE**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne des
	1	2	3	4	5	poids tout le
						long de
						l'expérience
RAT 1	244	184	185	195	204	202,4
RAT 2	248	199	210	212	215	216,8
RAT 3	230	216	229	200	161	207,2
RAT 4	248	208	217	214	211	210,2
RAT 5	200	170	203	210	222	201
Moyenne	234	192,2	206,8	204,2	200,4	
des poids						
par lot par						
semaine						

#### **LOT IV : DOSE FAIBLE**

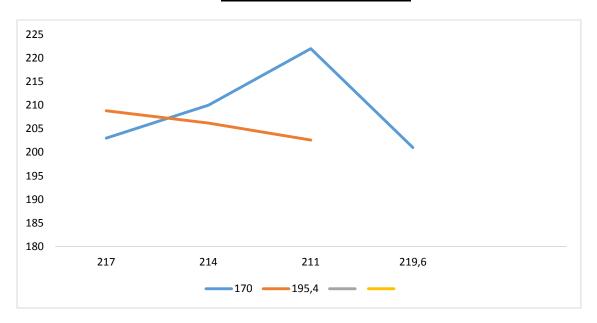
	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne
	1	2	3	4	5	des poids
						tout le long
						de
						l'expérience
RAT 1	229	209	206	203	178	205
RAT 2	189	196	218	210	207	204
RAT 3	197	201	201	210	223	206,4
RAT 4	219	216	193	180	161	193,8
RAT 5	235	196	204	201	192	205,6
Moyenne	213,8	203,6	204,4	200,8	192,2	
des poids						
par lot						
par						
semaine						

Pour notre étude, nous allons nous intéresser à Moyenne des poids par lot par semaine pour voir l'évolution des poids en fonction des différents dosages

#### TABLEAU RECAPTULATIF DE LA MOYENNE DES POIDS POUR CHAQUE LOT PAR SEMAINE POUR DIARRAH

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	SEMAINE 5
TEMOIN	205,8	205,8	204	221,4	225,6
DOSE FAIBLE	201,6	204	202	198,2	188,2
DOSE	204	216,2	242,2	247,2	250
INTERMEDIAIRE					
DOSE FORTE	189,8	225,2	219	249,2	261,2

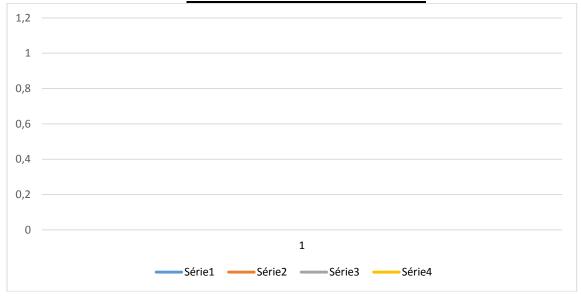
# GRAPHIQUE 1: EVOLUTION DU POIDS EN FONCTION DES SEMAINES DE TRAITEMENT DIARRHA

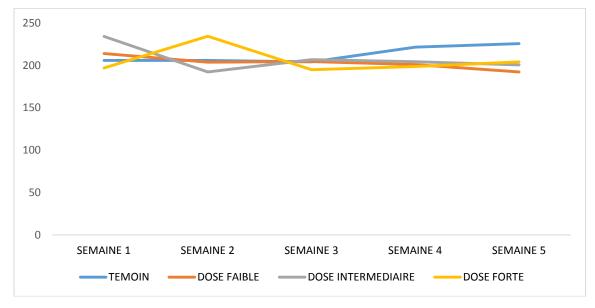


#### TABLEAU RECAPTULATIF DE LA MOYENNE DES POIDS POUR CHAQUE LOT PAR SEMAINE POUR PULMA POTION

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	SEMAINE 5
TEMOIN	205,8	205,8	204	221,4	225,6
DOSE FAIBLE	213,8	203,6	204,4	200,8	192,2
DOSE	234	192,2	206,8	204,2	200,4
INTERMEDIAIRE				·	·
DOSE FORTE	196,8	234,2	194,8	198,6	204

# GRAPHIQUE 2 : EVOLUTION DU POIDS EN FONCTION DES SEMAINES DE TRAITEMENT PULMA POTION





#### **EVOLUTION DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES**

#### PRODUIT: DIARRHA

<u>LOT I : TEMOIN</u> <u>EVOLUTION DE L'URICEMIE</u>

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	0,31	0,25	0,30	0,30	0,29
RAT 2	0,20	0,30	0,15	0,40	0,2625
RAT 3	0,33	0,35	0,28	0,36	0,33
RAT 4	0,35	0,35	0,40	0,15	0,3125
RAT 5	0,30	0,70	0,24	0,30	0,385
Moyenne par lot	0,298	0,39	0,274	0,302	

#### **EVOLUTION DE LA CREATINEMIE**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	11	8,7	12	11	10,675
RAT 2	8,7	10,9	7,8	13	10,1
RAT 3	11,2	11,6	11	11	11,2
RAT 4	11,9	11,8	13,1	7,6	11,1
RAT 5	12	16	10,7	13	12,925
Moyenne	10,96	11,8	10,92	11,12	
par lot					

#### **EVOLUTION DE L'ALAT**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	17	20	25	75	34,25
RAT 2	24	20	10	59	28,25
RAT 3	24	23		75	38,75
RAT 4	20	26	15	28	22,25
RAT 5	19	49	83	58	52,25
Moyenne par lot	20,8	27,6	33,2	59	

# **EVOLUTION DE L'ASAT**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	51	41	65	219	94
RAT 2	87	78	55	133	88,25
RAT 3	87	65	121	151	106
RAT 4	72	53	35	15	43,75
RAT 5	52	121	332	132	159,25
Moyenne	69,8	71,6	121,6	130	
par lot					

# **LOT II: DOSE FORTE**

# **EVOLUTION DE L'UREE**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	0,27	0,4	0,4	0,3	0,3425
RAT 2	0,27	0,60	0,60	0,28	0,4375
RAT 3	0,22	0,30	0,19	0,46	0,2925
RAT 4	0,31	0,30	0,65	0,16	0,355
RAT 5	0,27	0,35	0,27	0,36	0,3125
Moyenne	0,268	0,39	0,422	0,312	
par lot					

#### **EVOLUTION DE LA CREATININE**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	10,9	12,1	12,5	11,2	11,675
RAT 2	10,8	14,1	15,0	11	12,725
RAT 3	10,8	11,7	9,7	137	11,475
RAT 4	11,9	11,0	16,1	8,0	11,75
RAT 5	11,0	12,0	8,9	12,0	10,975
Moyenne	11,08	12,18	12,44	11,18	
par lot					

# EVOLUTION DE L'ALAT

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à la fin de
- · - ·		1			l'expérience
RAT 1	26	17	71	54	42
RAT 2	20	24	22	59	31,25
RAT 3	20	12	53	72	39,25
RAT 4	14	18	153	18	50,75
RAT 5	19	14	56	67	39
Moyenne	19,8	17	71	54	
par lot					

# **EVOLUTION DE L'ASAT**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	62	57	88	100	76,75
RAT 2	54	49	61	114	69,5
RAT 3	52	68	154	185	114,75
RAT 4	57	50	49	66	55,5
RAT 5	49	42	202	156	112,25
Moyenne					
par lot	54,8	53,2	110,8	124,2	

# **LOT III: DOSE INTERMEDIAIRE**

# **EVOLUTION DE L'UREE**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	0,25	0,25	0,29	0,22	0,2525
RAT 2	0,28	0,30	0,60	0,26	0,36
RAT 3	0,40	0,30	0,14	0,26	0,275
RAT 4	0,32	0,35	0,3	0,21	0,295
RAT 5	0,36	0,45	0,19	0,12	0,28
Moyenne par lot	0,322	0,33	0,304	0,214	

# **EVOLUTION DE LA CREATININE**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	8,9	8,0	8,8	11,1	9,2
RAT 2	9,7	8,1	15,7	11,8	11,325
RAT 3	13,7	8,1	7,7	11,6	10,275
RAT 4	13,0	10	11	10,5	11,125
RAT 5	12,1	13,8	11	7,0	10,975
Moyenne par lot	11,48	9,6	10,84	10,4	

# EVOLUTION DE L'ALAT

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	13	15	28	33	22,25
RAT 2	16	17	32	21	21,5
RAT 3	20	13	175	28	59
RAT 4	19	15	71	36	35,25
RAT 5	19	14	49	60	35,5
Moyenne par lot	17,4	14,8	71	35,6	

# EVOLUTION DE L'ASAT

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	79	38	124	82	80,75
RAT 2	43	37	91	116	71,75
RAT 3	44	37	72	62	53,75
RAT 4	63	46	108	112	82,25
RAT 5	87	72	143	189	122,75
Moyenne	63,2	46	107,6	112,2	
par lot					

# LOT IV: DOSE FAIBLE EVOLUTION DE L'UREE

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	0,36	0,25	0,19	0,21	0,2525
RAT 2	0,20	0,30	0,25	0,28	0,2575
RAT 3	0,18	0,35	0,26	0,28	0,2675
RAT 4	0,24	0,30	0,15	0,20	0,2225
RAT 5	0,25	0,40	0,15	0,22	0,255
Moyenne	0,246	0,32	0,2	0,238	
par lot					

#### **EVOLUTION DE LA CREATININE**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	11,0	8,1	7,5	9,7	9,075
RAT 2	8,7	9,2	8,2	9,5	8,9
RAT 3	7,6	12,7	8,3	9,4	9,5
RAT 4	8,4	12,0	7,1	8,9	9,1
RAT 5		13,4	7,0	8,3	9,425
Moyenne	8,94	11,08	7,62	9,16	
par lot					

# EVOLUTION DE L'ALAT

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	17	18	49	16	25
RAT 2	10	13	70	16	27,25
RAT 3	16	16	72	21	31,25
RAT 4	15	23	55	25	29,5
RAT 5	15	14	123	22	43,5
Moyenne	14,6	16,8	73,8	20	
par lot					

# **EVOLUTION DE L'ASAT**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	50	33	145	56	71
RAT 2	48	39	205	45	84,25
RAT 3	44	42	148	48	70,5
RAT 4	44	51	145	53	73,25
RAT 5	47	35	60	66	52
Moyenne	46,6	40	140,6	53,6	
par lot					

PRODUIT : PULMA LOT II : DOSE FORTE

# **EVOLUTION DE L'UREE**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	0,26	0,25	0,10	0,25	0,215
RAT 2	0,3	0,22	0,10	0,26	0,22
RAT 3	0,27	0,25	0,45	0,26	0,3075
RAT 4	0,37	0,24	0,20	0,27	0,27
RAT 5	0,32	0,20	0,25	0,26	0,2575
Moyenne par lot	0,304	0,232	0,22	0,26	

#### **EVOLUTION DE LA CREATININE**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	10,0	11,8	7,0	8,7	9,375
RAT 2	10	10	7,0	8,7	8,925
RAT 3	10,0	10,3	13,2	8,7	10,55
RAT 4	10,1	9,1	9,8	8,7	9,425
RAT 5	10,2	8,2	10,0	8,6	9,25
Moyenne par lot	10,06	9,88	9,4	8,68	

# **EVOLUTION DE L'ALAT**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	14	27	10	20	17,75
RAT 2	13	20	10	23	16,5
RAT 3	14	17	17	28	19
RAT 4	10	22	27	16	18,75
RAT 5	18	19	57	29	30,75
Moyenne	13,8	21	24,2	23,2	
par lot					

# **EVOLUTION DE L'ASAT**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	37	63	32	44	<b>44</b>
RAT 2	41	46	30	48	41,25
RAT 3	39	32	84	55	52,5
RAT 4	38	48	75	42	50,75
RAT 5	48	45	115	50	64,5
Moyenne	40,6	46,8	67,2	47,8	
par lot					

# LOT III: DOSE INTERMEDIAIRE EVOLUTION DE L'UREE

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	0,41	0,31	0,26	0,25	0,27333333
RAT 2	0,26	0,3	0,34	0,22	0,28
RAT 3	0,31	0,35	0,35	0,34	0,3375
RAT 4	0,35	0,29	0,40	0,27	0,3275
RAT 5	0,33	0,25	0,40	0,22	0,3
Moyenne	0,3125	0,3	0,35	0,26	
par lot					

# **EVOLUTION DE LA CREATININE**

	SEMAINE	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	13 ,4	10	11,0	9	10
RAT 2	9,7	11	11,7	8,7	10,275
RAT 3	12,1	12,0	12,7	11,9	12,275
RAT 4	13,2	12	12	11	12,05
RAT 5	12,0	10,0	13,3	10	11,325
Moyenne par lot	11,75	11	12,14	10,12	

#### **EVOLUTION DE L'ALAT**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	50	21	75	26	43
RAT 2	27	23	50	33	33,25
RAT 3	69	26	24	24	35,75
RAT 4	20	22	21	30	23,25
RAT 5	45	19	21	27	28
Moyenne	42,2	22,2	38,2	28	
par lot					

#### **EVOLUTION DE L'ASAT**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	79	114	196	67	114
RAT 2	68	87	128	64	86,75
RAT 3	105	48	80	68	75,25
RAT 4	90	83	91	65	82,25
RAT 5	102	36	91	62	72,75
Moyenne	88,8	73,6	117,2	65,2	
par lot					

# **LOT IV: DOSE FAIBLE**

# **EVOLUTION DE L'UREE**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	0,24	0,25	0,22	0,27	0,245
RAT 2	0,22	0,25	0,44	0,27	0,295
RAT 3	0,30	0,35	0,38	0,26	0,3225
RAT 4	0,34	0,25	0,30	0,3	0,2975
RAT 5	0,21	0,25	0,24	0,26	0,24
Moyenne par lot	0,262	0,27	0,316	0,272	

#### **EVOLUTION DE LA CREATININE**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	9,0	9,9	9,5	9,0	9,35
RAT 2	8,6	10,4	13,9	11	10,975
RAT 3	9,5	12,0	11,1	8,5	10,275
RAT 4	11,6	9,9	12,0	9,5	10,75
RAT 5	10,1	10,0	11,5	8,5	10,025
Moyenne	9,76	10,44	11,6	9,3	
par lot					

# **EVOLUTION DE L'ALAT**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	55	34	20	20	32,25
RAT 2	50	16	49	30	36,25
RAT 3	70	16	36	27	37,25
RAT 4	56	14	61	44	43,75
RAT 5	60	22	42	27	37,75
Moyenne par lot	58,2	20,4	41,6	29,6	

#### **EVOLUTION DE L'ASAT**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	83	14	75	49	55,25
RAT 2	65	23	173	87	87
RAT 3	79	41	157	54	82,75
RAT 4	42	27	126	65	65
RAT 5	40	32	42	54	42
Moyenne	61,8	27,4	114,6	61,8	
par lot					

Pour notre étude, nous allons utiliser la moyenne de chaque paramètre pour chaque dosage durant les quatre semaines de traitement

# TABLEAU RECAPTILATIF LA MOYENNE DE CHAQUE PARAMETRE POUR CHAQUE DOSAGE DURANT LES QUATRE SEMAINE DE TRAITEMENTS DIARRHA

	Témoin	Dose forte	Dose intermédiaire	Dose faible
<b>T</b> T (				
Urée	0,3505	0,348	0,2925	0,251
Créatinine	11,2	11,72	10,58	9,2
ALAT	35,15	40,45	34,7	31,3
ASAT	98,25	85,75	82,25	70,2

# TABLEAU RECAPTILATIF LA MOYENNE DE CHAQUE PARAMETRE POUR CHAQUE DOSAGE DURANT LES QUATRE SEMAINE DE TRAITEMENTS PULMA potion

		I CENTILI POUNT		
	Témoin	Dose forte	Dose intermédiaire	Dose faible
Urée	0,3505	0,254	0,305625	0,28
Créatinine	11,2	9,505	11,2525	10,275
ALAT	35,15	20,55	32,65	37,45
ASAT	98,25	50,6	86,2	66,4

#### **EVOLUTION DES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES**

PRODUIT : DIARRHA LOT I : LOT TEMOIN

# EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES BLANCS ( $10^3$ )

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	10,5	23,7	15	17,4	16,65
RAT 2	14,9	16,5	14,1	14,9	15,1
RAT 3	14	9,3	15,6	6,0	11,225
RAT 4	19,4	13,0	14,4	12,9	14,925
RAT 5	10,7	13,0	15	12,5	12,8
Moyenne	13,9	15,1	14,82	12,74	
par lot					

#### **EVULUTION DU TAUX DE LYMPHOCYCTES (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	84,4	64,6	77	81,4	76,85
RAT 2	87,1	84,4	92,3	68,1	82,975
RAT 3	86	83,4	88,9	81,0	84,825
RAT 4	88,2	83,5	90,8	82,0	86,125
RAT 5	84,5	74,0	87	85,2	82,675
Moyenne	86,04	77,98	87,2	79,54	
par lot					

# EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES ROUGES ( 10<sup>3</sup>)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	7,28	7,29	7,23	7,12	7,23
RAT 2	7,97	7,46	6,86	7,52	7,4525
RAT 3	7,48	7,28	6,30	6,48	6,885
RAT 4	7,57	6,71	7,53	6,89	7,175
RAT 5	7,09	7,20	6,98	6,92	7,0475
Moyenne par lot	7,478	7,188	6,98	6,986	

#### **EVOLUTION DE L'HEMATOCRITE (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	42,6	47,1	46	48,1	45,95
RAT 2	45,6	44,2	45,5	46,9	45,55
RAT 3		44,9	39,8	41,8	42,725
RAT 4	46,6	42,9	46,5	47,0	45,75
RAT 5	42,6	46,6	44,5	46,1	44,95
Moyenne	44,36	45,14	44,46	45,98	
par lot					

# EVOLUTION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYENNE (VGM) (fL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	58,5	64,6	63,6	67,6	63,575
RAT 2	57,2	59,2	66,3	62,4	61,275
RAT 3	59,4	61,7	63,2	64,5	62,2
RAT 4	61,6	63,9	61,8	68,2	63,875
RAT 5	60,1	64,7	63,8	66,6	63,8
Moyenne par lot	59,36	62,82	63,74	65,86	

# EVOLUTION DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (CCMH) (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	32,9	30,1	30,9	29,7	30,9
RAT 2	32,2	31,0	31,0	33,0	31,8
RAT 3	32	31,0	32,2	32,5	31,925
RAT 4	32,0	30,3	29,2	30,0	30,375
RAT 5	34,7	29,2	30,8	28,4	30,775
Moyenne	32,76	30,32	30,82	30,72	
par lot					

# EVOLUTION DE LA TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (TCMH) (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	19,2	19,5	19,6	20,1	19,6
RAT 2	18,4	18,4	20,6	20,6	19,5
RAT 3	20	19,1	20,3	21,0	20,1
RAT 4	19,7	19,4	18,1	20,5	19,425
RAT 5	20,9	18,9	19,6	18,9	19,575
Moyenne par lot	19,64	19,06	19,64	20,22	

#### EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE (g/dl)

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	14,0	14,2	13,8	14,3	14,075
RAT 2	14,7	13,9	14,1	15,5	14,55
RAT 3	14,5	13,9	12,8	13,6	13,7
RAT 4	14,9	13,0	13,6	14,1	13,9
RAT 5	14,8	13,6	13,6	13,1	13,775
Moyenne	14,58	13,72	13,58	14,12	
par lot					

#### LOT II : DOSE FORTE 2000 mg/kg

# **EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES BLANCS (10<sup>3</sup>)**

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	9,6	9	8,0	2,6	7,3
RAT 2	10,3	12,2	13,7	7,4	10,9
RAT 3	15,3	9,8	11,8	9,78	11,67
RAT 4	14,9	15,3	12,8	10,62	13,405
RAT 5	13,2	8,0	14,4	8,43	11,0075
Moyenne	12,66	10,86	12,14	7,766	
par lot					

# **EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	77,4	80,7	90,7	67,9	79,175
RAT 2	76,5	82,4	87,2	64,7	77,7
RAT 3	78,0	81,5	83,9	75,7	79,775
RAT 4	75	78,7	81,9	73,9	77,375
RAT 5	76	88,2	86,0	74,9	81,275
Moyenne	76,58	82,3	85,94	71,42	
par lot					

# EVLUTION DU TAUX DE GLOBULES ROUGES (10<sup>3</sup>)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	6,81	6,43	5,81	4,06	5,7775
RAT 2	6,75	7,62	5,81	5,44	6,405
RAT 3	6,59	7,68	5,95	6,14	6,59
RAT 4	6,25	6,95	6,28	5,94	6,355
RAT 5	6,80	7	6,32	6,7	6,705
Moyenne	6,64	7,136	6,034	5,656	
par lot					

#### **EVOLUTION DU TAUX D'HEMATOCRITE (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	42,8	41	35,8	29,8	37,35
RAT 2	41,1	47,0	36,7	38,1	40,725
RAT 3	41,8	46,6	38,6	38,9	41,475
RAT 4	38,6	45,8	39,3	38,1	40,45
RAT 5	35,4	44,1	38,7	36,7	38,725
Moyenne	39,94	44,9	37,82	36,32	
par lot					

#### EVOLUTION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYEN (VGM)(fL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	62,8	64,3	61,6	73,4	65,525
RAT 2	60,9	61,7	63,2	70,0	63,95
RAT 3	63,4	60,7	64,9	67,4	64,1
RAT 4	61,8	65,9	62,6	66,8	64,275
RAT 5	52,1	62,1	61,2	64	59,85
Moyenne par lot	60,2	62,94	62,7	68,32	

# EVOLUTION DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (CCMH) (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	33,4		33,2	30,5	32,1
RAT 2	34,3	30,0	35,7	30,7	32,675
RAT 3	32,8	30,3	36,3		32,825
RAT 4	34,2	29,9	37,9		33,625
RAT 5	38,4	30,4	32,6		33,5
Moyenne par lot	34,62	30,38	35,14	31,64	

# EVOLUTION DE LA TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (pg)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	21,0	20,1	20,5	22,4	21
RAT 2	20,9	18,5	22,5	21,5	20,85
RAT 3	20,8	18,4	23,5	21,4	21,025
RAT 4	21,1	19,7	23,7	21,6	21,525
RAT 5	20,0	18,9	19,9	20,7	19,875
Moyenne	20,76	19,12	22,02	21,52	
par lot					

#### EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE (g/dl)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	14,3	12,8	11,9	9,1	12,025
RAT 2	14,1	14,1	13,1	11,7	13,25
RAT 3	13,7	14,1	14,0	12,2	13,5
RAT 4	13,2	13,7	14,9	12,5	13,575
RAT 5	13,6	13,4	12,6	12,3	12,975
Moyenne	13,78	13,62	13,3	11,56	
par lot					

#### LOT III: DOSE INTERMEDIAIRE 1000 mg/kg

# **EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES BLANCS** (10<sup>3</sup>)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	10,2	11,8	10,9	8,8	10,425
RAT 2	9,6	13,6	14,8	9,7	11,925
RAT 3	16,0	12,4	16,4	4,1	12,225
RAT 4	13,4	10,7	8,1	4,9	9,275
RAT 5	6,2	10,3	9,8	9,2	8,875
Moyenne par lot	11,08	11,76	12	7,34	

# **EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	76,5	76,1	83,4	72,1	77,025
RAT 2	68,5	74,7	79,2	65,9	72,075
RAT 3	76,2	77,5	90,8	72,2	79,175
RAT 4	72,1	76,3	90,0	71,8	77,55
RAT 5	80,0	74,5	90,8	52,2	74,375
Moyenne par lot	74,66	75,82	86,84	66,84	

# EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES ROUGES $(10^3/\text{UL})$

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	6,48	6,73	4,95	6,8	6,24
RAT 2	6,49	7,76	5,77	6,07	6,5225
RAT 3	6,82	6,96	6,52	6,66	6,74
RAT 4	6,04	6,31	5,71	4,97	5,7575
RAT 5	6,69	6,7	5,93	6,76	6,52
Moyenne par lot	6,504	6,892	5,776	6,252	

# **EVOLUTION DU TAUX D'HEMATOCRITE (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	41,1	41	33,9	39,9	38,975
RAT 2	41,2	48,3	38,6	42,2	42,575
RAT 3	41,4	43,6	42,3	43,3	42,65
RAT 4	36,7	41,1	36,7	33,3	36,95
RAT 5	42,2	45	37,3	45,6	42,525
Moyenne par lot	40,52	43,8	37,76	40,86	

# $\underline{\textbf{EVOLUTION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYEN}}\left(\text{fL}\right)$

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	63,4	64,9	69,9	67	66,3
RAT 2	63,5	62,2	66,9	69,5	65,525
RAT 3	60,7	63,2	64,9	65,0	63,45
RAT 4	60,8	63,5	64,3	67,0	63,9
RAT 5	63,1	63,4	62,9	67,5	64,225
Moyenne par lot	62,3	63,44	65,78	67,2	

#### EVOLUTION DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	34,8	32	30,7	31,4	32,225
RAT 2	33,0	30,8	31,9	29,6	31,325
RAT 3	32,6	31,1	29,6	30,3	30,9
RAT 4	31,6	31,5	33,5	30,3	31,725
RAT 5	32,7	31,5	33,2	30,7	32,025
Moyenne par lot	32,94	31,38	31,78	30,46	

#### EVOLUTION DE LA TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (pg)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	22,1	20,6	21,4	21	21,275
RAT 2	21	19,2	21,3	20,6	20,525
RAT 3	19,8	19,6	19,2	19,7	19,575
RAT 4	19,2	19,9	21,5	20,3	20,225
RAT 5	20,6	20	20,9	20,7	20,55
Moyenne					
par lot	20,54	19,86	20,86	20,46	

# EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE (g/dl)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	14,3	13,1	10,4	12,4	12,55
RAT 2	13,6	14,9	12,3	12,5	13,325
RAT 3	13,5	13,8	12,5	13,1	13,225
RAT 4	11,6	12,8	12,3	10,1	11,7
RAT 5	13,8	14,2	12,4	14	13,6
Moyenne par lot	13,36	13,76	11,98	12,42	

# LOT IV: DOSE FAIBLE 100 mg/kg

# EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES BLANCS (10<sup>3</sup>)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	9,2	6,9	11,4	8,7	9,05
RAT 2	11,7	9	9,2	8	9,475
RAT 3	8,8	6,7	11,4	8,5	8,85
RAT 4	9,7	14,6	10,4	9,2	10,975
RAT 5	6,7	5,2	6,6	7	6,375
Moyenne					
par lot	9,22	8,48	9,8	8,28	

# **EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	60,1	77,7	82,8	69,5	72,525
RAT 2	69,3	65,7	74	71,3	70,075
RAT 3	67,9	75,8	88,7	75	76,85
RAT 4	9,7	14,6	54	42	30,075
RAT 5	72,3	71,3	86,1	73,9	75,9
Moyenne par lot	55,86	61,02	77,12	66,34	

# EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES ROUGES (10³/uL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	7,12	6,13	4,82	6,1	6,0425
RAT 2	6,9	6,01	5,3	6,26	6,1175
RAT 3	4,79	5,2	6,11	5,82	5,48
RAT 4	6,79	5,93	5,87	6,31	6,225
RAT 5	7,19	6,21	5,38	6,25	6,2575
Moyenne					
par lot	6,558	5,896	5,496	6,148	

# **EVOLUTION DU L'HEMATOCRITE (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la
					fin de
					l'expérience
RAT 1	43,2	41,7	34,7	40	39,9
RAT 2	43	39,7	35,7	41,9	40,075
RAT 3	28,8	37,1	37,1	37,7	35,175
RAT 4	42	38,4	38,4	40,7	39,875
RAT 5	41,6	39,2	38	40,6	39,85
Moyenne					
par lot	39,72	39,22	36,78	40,18	

#### **EVOLUTION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYEN** (fL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	60,7	68	72	66,2	66,725
RAT 2	62,3	66,2	67,4	66,9	65,7
RAT 3	60,1	71,3	60,7	64,9	64,25
RAT 4	61,6	64,8	65,7	64,7	64,2
RAT 5	57,9	63,1	70,6	65,4	64,25
Moyenne					
par lot	60,52	66,68	67,28	65,62	

# EVOLUTION DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	31	30,9	33,7	32,8	32,1
RAT 2	32,8	32,1	31,9	33,2	32,5
RAT 3	48,3	29,9	34,2	35,3	36,925
RAT 4	33,6	32,3	33,1	33	33
RAT 5	32,9	32,9	33,2	33,1	33,025
Moyenne					
par lot	35,72	31,62	33,22	33,48	

### EVOLUTION DE LA TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (pg)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	16,8	21	24,3	21,4	20,875
RAT 2	20,4	21,2	21,5	22,2	21,325
RAT 3	29	21,3	20,8	22,7	23,45
RAT 4	20,8	20,9	21,8	21,4	21,225
RAT 5	19,1	20,8	23,4	21,7	21,25
Moyenne					
par lot	21,22	21,04	22,36	21,88	

#### EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE (g/dl)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	13,4	12,9	11,7	13,1	12,775
RAT 2	14,1	12,7	11,4	13,9	13,025
RAT 3	13,9	11,1	12,7	13,1	12,7
RAT 4	14,1	12,4	12,7	13,4	13,15
RAT 5	13,7	12,9	12,6	13,5	13,175
Moyenne					
par lot	13,84	12,4	12,22	13,4	

PRODUIT: PULMA POTION LOT II: DOSE FORTE

# **EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES BLANCS (10<sup>3</sup>)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	6,5	10,2	10,2	11,3	9,55
RAT 2	13	11,7	12,1	12,6	12,35
RAT 3	11,9	14,7	8,7	13,7	12,25
RAT 4	11,2	11,5	11,7	12,3	11,675
RAT 5	10,7	7,4	13,6	11,5	10,8
Moyenne					
par lot	10,66	11,1	11,26	12,28	

## **EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	83,2	82,5	85,1	83,5	83,575
RAT 2	76,7	80,4	83	78,8	79,725
RAT 3	73,5	81	88,2	76,2	79,725
RAT 4	80,5	81,7	85	80,3	81,875
RAT 5	81,3	80,3	91,3	82,8	83,925
Moyenne					
par lot	79,04	81,18	86,52	80,32	

## EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES ROUGES (10³/UL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	7,62	6,93	7,44	7,53	7,38
RAT 2	8,09	7,15	7,58	7,8	7,655
RAT 3	7,76	6,32	6,98	7,36	7,105
RAT 4	7,32	6,74	7,3	7,4	7,19
RAT 5	7,31	5,94	7,35	7,1	6,925
Moyenne					
par lot	7,62	6,616	7,33	7,438	

## **EVOLUTION DU TAUX D'HEMATOCRITE (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	44,2	42,5	45,4	47,6	44,925
RAT 2	43,6	42,5	44,7	45,5	44,075
RAT 3	42,6	39	41,8	48,6	43
RAT 4	44,5	43,6	45,7	46,9	45,175
RAT 5	43,9	39,7	47,3	45,8	44,175
Moyenne					
par lot	43,76	41,46	44,98	46,88	

## EVOLUTION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYEN (fL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	58	62,9	61,1	63,2	61,3
RAT 2	53,9	68,1	59,5	59,3	60,2
RAT 3	54,9	61,7	59,9	66	60,625
RAT 4	60,1	63,7	62,8	63,4	62,5
RAT 5	60,5	66,8	64,4	65,1	64,2
Moyenne					
par lot	57,48	64,64	61,54	63,4	

## EVOLUTION DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	27,8	30,3	30,1	29,4	29,4
RAT 2	36	32,6	32,8	33,1	33,625
RAT 3	37,3	31,8	32,8	30,7	33,15
RAT 4	32,2	31,1	31,2	30,9	31,35
RAT 5	32	30,5	30,2	30,2	30,725
Moyenne					
par lot	33,06	31,26	31,42	30,86	

## EVOLUTION DE LA TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (pg)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	16,1	18,8	18,4	18,6	17,975
RAT 2	19,4	19,7	19,5	19,5	19,525
RAT 3	20,5	19,6	19,6	20,2	19,975
RAT 4	19,1	19,7	19,3	19,4	19,375
RAT 5	19,3	20,4	19,5	19,7	19,725
Moyenne					
par lot	18,88	19,64	19,26	19,48	

## EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE (g/dl)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	12,3	13,1	13,7	14	13,275
RAT 2	15,7	13,9	14,7	15	14,825
RAT 3	15,9	12,4	13,7	14,9	14,225
RAT 4	14,2	13,3	14,3	14,4	14,05
RAT 5	14	12,1	14,3	13,8	13,55
Moyenne					
par lot	14,42	12,96	14,14	14,42	

## **LOT III: DOSE INTERMEDIAIRE**

## **EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES BLANCS (10<sup>3</sup>)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de l'expérience
RAT 1	9,1	7,5	9,1	10,8	9,125
RAT 2	11	9,4	11,3	12,4	11,025
RAT 3	8,5	7,8	6,8	10,9	8,5
RAT 4	10,8	8,8	10,3	13,4	10,825
RAT 5	10,3	3,9	10,6	16,4	10,3
Moyenne					
par lot	9,94	7,48	9,62	12,78	

## **EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	80,4	67,4	91,5	82,2	80,375
RAT 2	86,8	84,6	93,5	88,6	88,375
RAT 3	85,2	82,7	90,8	86,6	86,325
RAT 4	84,8	81,1	90,3	85	85,3
RAT 5	83,4	81,5	86,1	79,7	82,675
Moyenne					
par lot	84,12	79,46	90,44	84,42	

## EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES ROUGES (10³/UL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	6	6,09	6,11	6,4	6,15
RAT 2	6,2	6,1	6,92	6,8	6,505
RAT 3	5,7	5,5	5,24	6,1	5,635
RAT 4	5,9	5,7	5,88	6,6	6,02
RAT 5	5,7	4,06	5,9	7,27	5,7325
Moyenne					
par lot	5,9	5,49	6,01	6,634	

## **EVOLUTION DU TAUX D'HEMATOCRITE (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	41,1	42,5	40,2	40,5	41,075
RAT 2	20	27,2	6,92	25,6	19,93
RAT 3	36	38,7	37,5	41,6	38,45
RAT 4	35,2	38,9	37,7	43	38,7
RAT 5	35	32,2	35,4	48,2	37,7
Moyenne	33,46	35,9	31,544	39,78	
par lot					

## EVOLUTION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYEN (fL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	67,6	69,8	65,8	67,1	67,575
RAT 2	67,2	68,5	63,7	65,2	66,15
RAT 3	69,5	71,5	71,6	68,7	70,325
RAT 4	67,5	69,6	64,1	65,2	66,6
RAT 5	69,7	79,3	69,5	66,3	71,2
Moyenne					
par lot	68,3	71,74	66,94	66,5	

## EVOLUTION DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	32	30,8	33,6	31,7	32,025
RAT 2	32,9	32,8	36,3	33,4	33,85
RAT 3	31,4	31	31,7	31	31,275
RAT 4	31,6	31,1	32,6	31,1	31,6
RAT 5	31,2	29,8	31,6	29,5	30,525
Moyenne					
par lot	31,82	31,1	33,16	31,34	

## EVOLUTION DE LA TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (pg)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	21,6	21,5	22,1	21,2	21,6
RAT 2	22	22,2	23,1	21,8	22,275
RAT 3	21,7	21,1	22,7	21,3	21,7
RAT 4	21,3	21,6	20,9	20,2	21
RAT 5	21,7	23,6	21,9	19,5	21,675
Moyenne					
par lot	21,66	22	22,14	20,8	

## EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE (g/dl)

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	13,1	13,1	13,5	13,5	13,3
RAT 2	13,6	13,5	16	14,7	14,45
RAT 3	12,4	12	11,9	12,8	12,275
RAT 4	12,6	12,1	12,3	13,3	12,575
RAT 5	12,4	9,6	12,7	14,2	12,225
Moyenne					
par lot	12,82	12,06	13,28	13,7	

## **LOT IV: DOSE INTERMEDIAIRE**

## **EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES BLANCS (10<sup>3</sup>)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	9,1	7,5	9,1	10,8	9,125
RAT 2	11	9,4	11,3	12,4	11,025
RAT 3	8,5	7,8	6,8	10,9	8,5
RAT 4	10,8	8,8	10,3	13,4	10,825
RAT 5	10,3	3,9	10,6	16,4	10,3
Moyenne					
par lot	9,94	7,48	9,62	12,78	

#### **EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	80,4	67,4	91,5	82,2	80,375
RAT 2	86,8	84,6	93,5	88,6	88,375
RAT 3	85,2	82,7	90,8	86,6	86,325
RAT 4	84,8	81,1	90,3	85	85,3
RAT 5	83,4	81,5	86,1	79,7	82,675
Moyenne					
par lot	84,12	79,46	90,44	84,42	

## EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES ROUGES (10<sup>3</sup>/UL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	6	6,09	6,11	6,4	6,15
RAT 2	6,2	6,1	6,92	6,8	6,505
RAT 3	5,7	5,5	5,24	6,1	5,635
RAT 4	5,9	5,7	5,88	6,6	6,02
RAT 5	5,7	4,06	5,9	7,27	5,7325
Moyenne					
par lot	5,9	5,49	6,01	6,634	

## **EVOLUTION DU TAUX D'HEMATOCRITE (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	41,1	42,5	40,2	40,5	41,075
RAT 2	20	27,2	6,92	25,6	19,93
RAT 3	36	38,7	37,5	41,6	38,45
RAT 4	35,2	38,9	37,7	43	38,7
RAT 5	35	32,2	35,4	48,2	37,7
Moyenne					
par lot	33,46	35,9	31,544	39,78	

#### **EVOLUTION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYEN** (fL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	67,6	69,8	65,8	67,1	67,575
RAT 2	67,2	68,5	63,7	65,2	66,15
RAT 3	69,5	71,5	71,6	68,7	70,325
RAT 4	67,5	69,6	64,1	65,2	66,6
RAT 5	69,7	79,3	69,5	66,3	71,2
Moyenne					
par lot	68,3	71,74	66,94	66,5	

## EVOLUTION DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	32	30,8	33,6	31,7	32,025
RAT 2	32,9	32,8	36,3	33,4	33,85
RAT 3	31,4	31	31,7	31	31,275
RAT 4	31,6	31,1	32,6	31,1	31,6
RAT 5	31,2	29,8	31,6	29,5	30,525
Moyenne					
par lot	31,82	31,1	33,16	31,34	

## EVOLUTION DE LA TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (pg)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	21,6	21,5	22,1	21,2	21,6
RAT 2	22	22,2	23,1	21,8	22,275
RAT 3	21,7	21,1	22,7	21,3	21,7
RAT 4	21,3	21,6	20,9	20,2	21
RAT 5	21,7	23,6	21,9	19,5	21,675
Moyenne					
par lot	21,66	22	22,14	20,8	

#### **EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE** (g/dl)

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	13,1	13,1	13,5	13,5	13,3
RAT 2	13,6	13,5	16	14,7	14,45
RAT 3	12,4	12	11,9	12,8	12,275
RAT 4	12,6	12,1	12,3	13,3	12,575
RAT 5	12,4	9,6	12,7	14,2	12,225
Moyenne					
par lot	12,82	12,06	13,28	13,7	

## <u>LOT IV: DOSE FAIBLE</u> <u>EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES BLANCS (10<sup>3</sup>)</u>

	SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	7,9	9,5	8,4	5,7	7,875
RAT 2	7,8	7,7	8,4	7,2	7,775
RAT 3	7,1	8,5	7,9	2,6	6,525
RAT 4	7,9	6,4	9,3	8,6	8,05
RAT 5	8	8,2	11,1	5,4	8,175
Moyenne					
par lot	7,74	8,06	9,02	5,9	

## **EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à la fin de
					l'expérience
RAT 1	70,3	63,7	74,8	72,5	70,325
RAT 2	71,8	71,35	76,2	69,3	72,1625
RAT 3	72,4	74,1	78,5	68,9	73,475
RAT 4	70,5	75,4	79,1	57,3	70,575
RAT 5	72	66,6	91,8	62,1	73,125
Moyenne					
par lot	71,4	70,23	80,08	66,02	

## EVOLUTION DU TAUX DE GLOBULES ROUGES (10³/UL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	6,27	6,03	6,44	6,35	6,2725
RAT 2	6,43	6,52	6,66	6,61	6,555
RAT 3	6,22	6,55	6,4	5,31	6,12
RAT 4	6,21	6,62	6,75	6,45	6,5075
RAT 5	6,47	6,52	6,97	6,36	6,58
Moyenne					
par lot	6,32	6,448	6,644	6,216	

## **EVOLUTION DU TAUX D'HEMATOCRITE (%)**

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	42,8	40,1	42,7	44,7	42,575
RAT 2	43,7	42,9	43,6	44,5	43,675
RAT 3	41,9	41,4	41,6	38,4	40,825
RAT 4	43,5	43,6	43,4	44,1	43,65
RAT 5	42,9	42	43	41,5	42,35
Moyenne					
par lot	42,96	42	42,86	42,64	

#### **EVOLUTION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYEN** (fL)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	67,9	66,5	66,7	70,4	67,875
RAT 2	67,1	65,8	66	67,3	66,55
RAT 3	67,6	63,2	67,7	72,3	67,7
RAT 4	67,4	65,9	64,4	68,4	66,525
RAT 5	65,7	64,4	61,7	65,3	64,275
Moyenne					
par lot	67,14	65,16	65,3	68,74	

## EVOLUTION DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (%)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	30,1	28,4	30,1	29,3	29,475
RAT 2	31	31	31,1	30,8	30,975
RAT 3	31	32,1	31,5	31	31,4
RAT 4	31,1	32,6	31,5	30,6	31,45
RAT 5	31,2	31,3	31,4	31,8	31,425
Moyenne					
par lot	30,88	31,08	31,12	30,7	

## EVOLUTION DE LA TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (pg)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	20,1	18,9	19,6	20,6	19,8
RAT 2	20,5	20,4	20,3	20,7	20,475
RAT 3	20,8	20,3	20,6	22,4	21,025
RAT 4	20,7	21,5	20,35	20,9	20,8625
RAT 5	20,3	20,2	19,4	20,8	20,175
Moyenne					
par lot	20,48	20,26	20,05	21,08	

## EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE (g/dl)

	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	SEMAINE	Moyenne à
					la fin de
					l'expérience
RAT 1	12,5	11,4	12,9	13,1	12,475
RAT 2	13	13,4	13,5	13,7	13,4
RAT 3	12,8	13,3	13,1	11,9	12,775
RAT 4	13,3	14,2	13,7	13,5	13,675
RAT 5	13,1	13,2	13,5	13,2	13,25
Moyenne					
par lot	12,94	13,1	13,34	13,08	

Pour notre étude, nous allons utiliser la moyenne de chaque paramètre pour chaque dosage durant les quatre semaines de traitement

# TABLEAU RECAPTILATIF LA MOYENNE DE CHAQUE PARAMETRE POUR CHAQUE DOSAGE DURANT LES QUATRE SEMAINE DE TRAITEMENTS DIARRHA

	Témoin	Dose forte	Dose intermédiaire	Dose faible
Globules blancs (10 <sup>3</sup> )	14,14	10,8565	10,545	8,945
Lymphocytes (%)	82,69	79,06	76,04	65,085
Globules rouges (10 <sup>6</sup>	7,158	6,3665	6,356	6,0245
Hématocrites (%)	44,985	39,745	40,735	38,975
VGM (fL)	62,945	63,54	64,68	65,025
CCMH (%)	31,155	32,945	31,64	33,51
TCMH (pg)	19,64	20,855	20,43	21,625
Hémoglobine (g/dl)	14	13,065	12,88	12,965

# TABLEAU RECAPTILATIF LA MOYENNE DE CHAQUE PARAMETRE POUR CHAQUE DOSAGE DURANT LES QUATRE SEMAINE DE TRAITEMENTS PULMA POTION

	Témoin	Dose forte	Dose intermédiaire	Dose faible
Globules blancs (10 <sup>3</sup> )	14,14	11,325	9,955	7,68
Lymphocytes (%)	82,69	81,765	84,61	71,9325
Globules rouges (10 <sup>6</sup>	7,158	7,251	6,0085	6,407
Hématocrites (%)	44,985	44,27	35,171	42,615
VGM (fL)	62,945	61,765	68,37	66,585
CCMH (%)	31,155	31,65	31,855	30,945
TCMH (pg)	19,64	19,315	21,65	20,4675
Hémoglobine (g/dl)	14	13,985	12,965	13,115

## **RESUME**

**Objectif**: L'étude menée a été de contribuer à l'étude phytochimique et à l'évaluation de l'innocuité de deux médicaments traditionnels améliorés (DIARRA et PULMA POTION).

Méthodes et Résultats: Les deux médicaments ont subi un screening phytochimique et leur innocuité approuvée suivant la ligne directrice 407 de l'OCDE. L'étude de l'innocuité a été mené sur des rats de souche Wistar sur une période de 28 jours, avec 7 lots de 5 rats dont un lot témoin en commun pour les deux médicaments. Pour DIARRA, le lot témoin a reçu 1 ml/100 g d'eau distillée et les lots 2, 3 et 4 l'extrait aux doses 2000, 1000 et 100 mg/kg respectivement. Pour PULMA, les lot 2 a reçu la solution tel que préparé par le fabricant, le lot 3 a reçu la solution mère diluée au demi et le lot 4, la solution mère diluée au quart. Le screening phytochimique a révélé les tanins catéchiques, les polyphénols, les alcaloïdes, les saponosides, les flavonoïdes, les stérols et polyterpènes. Après 28 jours d'administration, il a été observé une augmentation pondérale après administration de DIARRA mais le contraire chez PULMA POTION, une diminution du taux de globules blancs et des lymphocytes. Concernant les paramètres biochimiques, on a observé une baisse des ASAT après administration des deux produits à leurs faibles doses.

Conclusion et Application : L'étude a permis de montrer l'effet de nos deux médicaments traditionnels améliorés sur le poids, la fonction hépatique, la fonction rénale, le système hématopoïétique et lymphoïdes qui sont des cibles des toxiques. Vue l'effet de ces deux médicaments sur l'organisme, il sera demandé aux utilisateurs de ce d'en respecté strictement la posologie et la durée d'utilisation des ces médicament comme le demande le fabricant (7 jours).