

## Evaluation de la toxicité aiguë des extraits aqueux de deux espèces végétales couramment utilisées dans la pharmacopée ivoirienne contre le diabète

### [ Evaluation of the acute toxicity of aqueous extracts of two plant species commonly used in the Ivorian diabetes pharmacopoeia ]

DOH Koffi Stéphane<sup>1</sup>, TA Bi Irié Honoré<sup>2</sup>, M. Yao Konan<sup>3</sup>, Aké-Assi Ablan Emma<sup>3-4</sup>, KOUAME N'guessan François<sup>1</sup>, BORAUD N'takpé K. Maxime<sup>4</sup>, and N'GUESSAN Koffi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UFR Sciences Médicales, Département Sciences et Techniques, Parcours Biosciences, Université Alassane Ouattara de Bouaké, Côte d'Ivoire

<sup>2</sup>UFR Ingénierie Agronomique Forestière et Environnementale (IAFE), Université de Man, Côte d'Ivoire

<sup>3</sup>U.F.R. Biosciences, Centre National de Floristique, Université Félix Houphouët-Boigny, Côte d'Ivoire

<sup>4</sup>UFR Biosciences, Laboratoire des milieux naturels et Biodiversité, Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY d'Abidjan, Côte d'Ivoire

Copyright © 2023 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** Traditional medicine uses many plants in the preparation of medicinal recipes for the treatment of human pathologies. These plants are thus indispensable to the existence of all living beings, because they provide all the necessary elements for their survival. Man, to ensure a daily well-being, uses plants in various fields including traditional medicine. The purpose of this work is to determine some toxicological parameters of the decocté of the leaves of *Vernonia colorata* (Asteraceae) and *Crescentia cujete* (Bignoniaceae) in order to control the dosage and prevent poisoning in the therapeutic use of these plants. The acute toxicity of aqueous decoction of these species was assessed following a process of orally administering raw decoctions to mice at increasing doses ranging from 6000 to 7500 mg/kg body weight (bw). Phytomedicines were used orally at different doses. The results obtained the solubility limit dose corresponding to the maximum tolerated dose or DTM of 6000 mg/kg and 7500 mg/kg respectively for *Vernonia colorata* and *Crescentia cujete*. This toxicological endpoint (maximum tolerated dose) is far greater than 21.04 and 100.33 mg/kg body weight of the daily doses recommended by traditional healers. Therefore, the doses prescribed by traditional healers are not toxic. The use of these plants under traditional conditions of preparation and oral administration against diabetes may be scientifically justified.

**KEYWORDS:** Traditional medicine, Phytomedicine, Acute toxicity, Toxicology.

**RESUME:** La médecine traditionnelle utilise de nombreuses plantes dans la préparation de recettes médicamenteuses pour le traitement de pathologies humaines. Ces plantes se révèlent donc indispensables à l'existence de tous les êtres vivants, car elles procurent tous les éléments nécessaires pour leur maintien en vie. L'homme, pour s'assurer un mieux-être quotidien, utilise les plantes dans divers domaines dont la médecine traditionnelle. Ce travail a pour but de déterminer quelques paramètres toxicologiques du décocté des feuilles de *Vernonia colorata* (Asteraceae) et de *Crescentia cujete* (Bignoniaceae) afin de contrôler la posologie et de prévenir l'intoxication dans l'utilisation thérapeutique de ces plantes. La toxicité aiguë de la décoction aqueuse de ces espèces a été évaluée après un processus qui consiste à administrer par voie orale, à des souris, les décoctions brutes pour des doses croissantes allant de 6000 à 7500 mg/kg de poids corporel (p.c.). L'utilisation des phytomédicaments s'est faite par voie orale, à différentes doses. Les résultats ont permis d'obtenir la dose à la limite de la

solubilité qui correspond à la dose maximale tolérée ou DTM respectivement de 6000 mg/kg et 7500 mg/kg pour *Vernonia colorata* et de *Crescentia cujete*. Ce paramètre toxicologique (dose maximale tolérée) est de loin supérieur à 21,04 et 100,33 mg/kg de poids corporel des doses quotidiennes recommandées par les guérisseurs traditionnels. Par conséquent, les doses prescrites par les guérisseurs traditionnels ne sont pas toxiques. L'utilisation de ces plantes dans les conditions traditionnelles de préparation et d'administration orale contre le diabète pourrait être scientifiquement justifiée.

**MOTS-CLEFS:** Médecine traditionnelle, Phytomédicament, Toxicité aiguë, Toxicologique.

## 1 INTRODUCTION

La pharmacopée traditionnelle humaine reste encore très présente dans les sociétés Africaines. En effet, près de 80% de la population ont recours, en première intention, à la médecine traditionnelle et aux remèdes issus de la pharmacopée traditionnelle, pour faire face aux problèmes de santé [1]. L'homme, pour s'assurer un mieux-être quotidien, utilise les plantes dans divers domaines dont la médecine traditionnelle. Cette pratique est donc « l'ancêtre » de la médecine moderne [2]. Cependant, de nos jours, force est de constater que la méconnaissance des composés chimiques responsables d'activités biologiques des plantes utilisées cause d'énormes préjudices aux prescripteurs, à la base d'irrationalisme des doses (conduisant au surdosage, au sous dosage, aux intoxications et voir même à la mort). Les doses employées restent imprécises [3]. Cette imprécision constitue un véritable problème de la médecine traditionnelle. La prospection des extraits administrés de façon empirique nécessite donc une surveillance de posologie, afin d'éviter les risques réels d'accidents thérapeutiques qui peuvent parfois s'avérer tragiques [4], [5]. Ainsi, malgré les connaissances acquises par les tradithérapeutes après plusieurs années d'apprentissage, l'usage des végétaux présente toujours un risque lié non seulement à la toxicité mais également à la dose administrée. Cette étude s'inscrit dans cette optique. Elle est relative à *Vernonia colorata* (Asteraceae) et *Crescentia cujete* (Bignoniaceae), deux plantes de la pharmacopée ivoirienne, utilisées pour leurs propriétés antidiabétiques. Pour cette étude, nous avons évalué la toxicité aiguë de ces deux espèces afin de prévenir les cas d'intoxication.

## 2 MATERIEL ET METHODES

### 2.1 MATERIEL

#### 2.1.1 MATÉRIEL VÉGÉTAL

Le matériel végétal est constitué de l'ensemble des plantes récoltées au cours de notre enquête ethnobotanique. Pour cette étude, nous nous sommes intéressés aux feuilles de *Vernonia colorata* (Asteraceae) et de *Crescentia cujete* (Bignoniaceae)

#### 2.1.2 MATÉRIEL ANIMAL

Les animaux expérimentaux sont des souris blanches mâles et femelles de souche Wistar âgées de 4 à 10 semaines et pesaient entre 35 à 65 grammes. Ils ont été placés dans des cages plastiques en laboratoire sous une température de 20 à 22 °C, 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité pendant 7 jours. Les cages contiennent des copeaux de bois renouvelés tous les 3 jours. À la suite de cette acclimatation, les animaux, provenant de l'Institut Pasteur d'Adiopodoumé (Côte d'Ivoire), ont été répartis en 11 lots de souris de manière suivante:

- Lot 01: souris témoins recevant de l'eau distillée
- Lot 02: souris traitées recevant *Vernonia colorata* à 200 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 03: souris traitées recevant *Vernonia colorata* à 100 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 04: souris traitées recevant *Vernonia colorata* à 66,66 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 05: souris traitées recevant *Vernonia colorata* à 50 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 06: souris traitées recevant *Vernonia colorata* à 40 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 07: souris traitées recevant *Crescentia cujete* à 250 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 08: souris traitées recevant *Crescentia cujete* à 125 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 09: souris traitées recevant *Crescentia cujete* à 83,33 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 10: souris traitées recevant *Crescentia cujete* à 62,5 mg ml<sup>-1</sup>
- Lot 11: souris traitées recevant *Crescentia cujete* à 50 mg ml<sup>-1</sup>

Les animaux ont été mis à jeun pendant 18 heures avant l'administration de l'extrait par gavage. Ils ont été privés de nourriture mais pas d'eau.

## 2.2 METHODE DE L'ETUDE

### 2.2.1 TOXICITÉ AIGUË PAR VOIE ORALE

Les concentrations de l'extrait brut aqueux (3 litres) ont été préparées sur la base du principe selon lequel les concentrations à administrer doivent être ramenées au poids corporel des souris, ainsi les doses ont été exprimées en mg/kg de poids corporel. Quatre (4) g d'extrait sec de chaque taxon, ont servi à la préparation du phytomédicament, avec une concentration maximale de 200 et 250mg ml<sup>-1</sup>. À partir de ces solutions mères, différentes dilutions ont été effectuées pour obtenir des concentrations de: 1; 1/2, 1/3, 1/4 et 1/5, correspondant aux doses de: 200; 100; 66; 50 et 40 mg ml<sup>-1</sup> et 250, 125 83,33, 62,5 et 50 mg ml<sup>-1</sup> respectivement pour *Vernonia colorata* et *Crescentia cujete*. Les différents lots d'animaux ont été traités à différentes doses contre le témoin recevant de l'eau distillée.

### 2.2.2 GAVAGE DES SOURIS

Après avoir soumis les animaux à un jeûne de 12 heures, les solutions-mère (200 mg ml<sup>-1</sup> et 250 mg ml<sup>-1</sup>) ont été administrée, par gavage, aux différents lots constitués, selon une méthodologie déjà décrite dans des études similaires [6]. Le gavage a été réalisé l'aide d'une canule d'incubation comportant un embout légèrement recourbé. Cette opération a nécessité l'usage d'un volume de 0,6 ml pour 20 grammes de poids corporel. Les doses de phytomédicament à administrer sont ensuite exprimées en mg kg<sup>-1</sup>/vo de poids corporel. Dans l'ensemble, des volumes de 0,57 à 0,9 ml ont été administrés aux animaux, en fonction de leur poids corporel. Les différentes concentrations calculées précédemment correspondent aux doses suivantes:

6000 ; 3000 ; 2000 ; 1500 et 1200 mg kg<sup>-1</sup> p.c./vo. Après l'administration de l'extrait, les animaux sont replacés dans leurs cages métalliques où ils pouvaient avoir accès aux granulés. Ils étaient observés aussitôt puis toutes les 30 minutes, pendant 8 heures, le premier jour et une fois par jour, 48 heures puis durant quinze (15) jours. Pendant cette période, les signes cliniques (agitation, manque d'appétit, difficultés motrices et dyspnée) ainsi que le nombre d'animaux morts sont notés. Les paramètres de toxicité évalués au cours de notre étude étaient : (i) la dose maximale tolérée (DMT) ; (ii) la dose létale 100% (DL<sub>100</sub>) et (iii) la dose létale 50% (DL<sub>50</sub>).

La dose maximale tolérée (DMT) représente la dose maximale qui ne tue aucun animal lorsque l'extrait est administré. La dose létale 100% (DL<sub>100</sub>) est la plus petite dose tuant tous les animaux. La dose létale 50% (DL<sub>50</sub>) a été déterminée à partir de la formule suivante, qui fait intervenir la DL<sub>100</sub>, la moyenne de la somme des morts entre 2 doses successives, la différence entre 2 doses successives et la moyenne du nombre d'animaux utilisés par lot.

$$DL_{50} = DL_{100} \cdot \frac{\sum (a \times b)}{n} [7]$$

Où DL<sub>50</sub>: Dose létale 50%; DL<sub>100</sub>: Dose létale 100%; a: moyenne de la somme des morts entre deux doses successives; b: différence entre deux doses successives; n: moyenne du nombre d'animaux utilisés par lot. Six classes de toxicité ont permis d'apprécier la significativité des valeurs obtenues DL<sub>50</sub> (Tableau 1).

**Tableau 1. Classe de toxicité [8]**

Indice ou classe de toxicité	Terme couramment utilisé	Paramètre toxicologique (DL <sub>50</sub> )
1	Extrêmement toxique	DL <sub>50</sub> ≤ 1 mg kg <sup>-1</sup>
2	Hautement toxique	1 mg/kg ≤ DL <sub>50</sub> ≤ 50 mg kg <sup>-1</sup>
3	Modérément toxique	50 mg/kg ≤ DL <sub>50</sub> ≤ 500 mg kg <sup>-1</sup>
4	Légèrement toxique	500 mg/kg ≤ DL <sub>50</sub> ≤ 5 g kg <sup>-1</sup>
5	Presque toxique	5 g/kg ≤ DL <sub>50</sub> ≤ 15 g kg <sup>-1</sup>
6	Relativement inoffensif	DL <sub>50</sub> ≥ 15 g kg <sup>-1</sup>

### 3 RESULTATS

#### 3.1 EVALUATION DES DOSES TRADITIONNELLES PAR LES TRADITHÉRAPEUTES

Les résultats du tableau 2 indiquent que les deux plantes ont les masses d'extrait dues à une poignée les plus élevées savoir: *Crescentia cujete* (6,503 ± 557,4 g) et *Vernonia colorata* 1,364 g ± 0,578 g. La concentration (C) des feuilles à 13,006 ± 0,57 g l<sup>-1</sup> soit 13,006 ± 0,57a mg ml<sup>-1</sup> est la plus élevée, alors que celle de *Vernonia colorata* est la plus faible (2,728± 9,5 mg ml<sup>-1</sup>). En effet, les paramètres évalués sont différents en passant d'une espèce à l'autre. Les feuilles de *Crescentia cujete* fournissent les valeurs les plus élevées. Quel que soit le paramètre dosé, les feuilles de *Vernonia colorata* donnent la dose la plus faible. Les DQT atteignent à peine 100 mg kg<sup>-1</sup> p.c./vo. L'ensemble des organes des plantes a été porté à ébullition, dans une casserole d'eau, durant 60 min. Après filtration, le tradithérapeute conseille aux adultes, à boire 2 litres du décocté, 3 fois par jour, durant un mois de traitement (Tableau 2).

#### 3.2 EVALUATION MODERNE DE LA TOXICITÉ DES PHYTOMÉDICAMENTS CHEZ LA SOURIS

##### 3.2.1 TROUBLES SYMPTOMATIQUES OBSERVÉS APRÈS GAVAGE DES PHYTOMÉDICAMENTS

Quatre minutes après administration du phytomédicament 1: extrait des feuilles de *Vernonia colorata*, à des doses allant 1200 à 6000 mg / kg / vo, une courte période d'agitation d'environ trois minutes a été observée. Ce phénomène a été observé dans les différents lots constitués y compris le lot témoin. Une quinzaine de minute plus tard, tous les animaux ont repris leur habitude normale. Aucun trouble de comportement n'a été observé pendant les quinze (15) jours suivants.

S'agissant de l'autre phytomédicament 2: extrait des feuilles de *Crescentia cujete*, son administration n'a provoqué aucun trouble véritable de comportement durant les deux jours d'observation. On a observé une courte période d'agitation durant 3 minutes. Cependant, aucune anomalie, du point de vue de la motricité et de la respiration des animaux, n'a été notée.

##### 3.2.2 CARACTÉRISTIQUES TOXICOLOGIQUES EXPÉRIMENTALES

Les résultats du Tableaux 3 ont montré que les phytomédicaments administrés par voie orale (VO) et dont les doses ont varié entre 6000 et 7500 mg kg<sup>-1</sup> p.c./vo, ont été relativement inoffensifs pour les souris. Ces doses correspondent en effet à la dose maximale tolérée (DMT) qui est évaluée, dans ces conditions, à savoir: 6000 et 7500 respectivement pour *Vernonia colorata* et *Crescentia cujete*. En rapport avec les paramètres toxicologiques calculés, la DL<sub>50</sub> est nul sur 48 heures d'observation car la moyenne de la somme des morts entre deux doses successives et la dose létale 100 % (DL<sub>100</sub>) sont nulles. Il n'y a donc pas eu un effet dose-réponse. Il est à noter que les doses obtenues en laboratoire sont très concentrées (de 6000 à 7500 mg kg<sup>-1</sup> p.c./vo), comparativement à celles des tradithérapeutes.

Tableau 2. Doses de phytomédicaments évaluées par les tradithérapeutes

	n	Mepd (g)	Concentration (g l <sup>-1</sup> ou mg mL <sup>-1</sup> )	Vd (l)	Mpaj Mg kg <sup>-1</sup> p.c./vo	DQT (mg)
Fe <i>V.colorata</i>	4	1,364 g ± 0,578c	2,728± 9,5d	2	1473,12± 0,58d	21,04± 0,002d*
Fe. <i>C. cujete.</i>	4	6,503 ± 557,4a	13,006± 0,57a	2	7023,24± 22,8a**	100,33± 0,20a*

Les données représentent une moyenne ± Écart Type; \*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001 \*\*\*P<0,001; n nombre de poignées du phytomédicament.

Mepd: masse d'extrait due à une poignée; Vd: volume du décocté; Mpaj: masse de phytomédicament; DQT: dose usuelle recommandée pour adulte de 70 kg.

Tableau 3. Taux de mortalité des souris après gavage d'extrait aqueux des feuilles de *Vernonia colorata* et de *Crescentia cujete*

Paramètres évalués	Témoin	<i>Vernonia colorata</i>					<i>Crescentia cujete</i>				
	Lot1	Lot2	Lot3	Lot4	Lot5	Lot6	Lot7	Lot8	Lot9	Lot10	Lot11
Substance administrée par gavage	Eau distillée	Extrait	Extrait	Extrait	Extrait	Extrait	Extrait	Extrait	Extrait	Extrait	Extrait
Concentration initiale (mg/ml)	0,6 ml/20g	200	100	66,66	50	40	250	125	83,33	62,5	50
Dose correspondante (mg/kg p.c./vo)	30 ml/kg	6000	3000	2000	1500	1200	7500	3750	2500	1875	1500
Nombre de souris par lot	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Nombre de souris mortes, 48 h après gavage du phytomédicament	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mortalité (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 4 DISCUSSION

### 4.1 TROUBLES SYMPTOMATIQUES OBSERVÉS APRÈS GAVAGE DU PHYTOMÉDICAMENT

La dyspnée observée, en administrant l'extrait de *Vernonia colorata* serait due à l'effet hypotenseur de la plante, effet signalé dans une étude consacrée aux plantes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle et du diabète [9]. L'effet hypotenseur serait le fait des flavonoïdes. Cet effet est comparable à celui de l'Acétylcholine et serait dû aux lactones sesquiterpéniques qui présentent une certaine toxicité [10]. Elles nous invitent à respecter les doses et à interdire l'usage de la plante aux enfants de moins de 5 ans, aux femmes enceintes et allaitantes.

### 4.2 EFFET DES EXTRAITS SUR LA MORTALITÉ DES SOURIS

L'absence de mortalité et de signes de toxicité durant les 72 heures puis 15 jours d'observation, indique que les phytomédicaments sont dépourvus de toute toxicité aiguë dans les conditions de nos investigations. Les composants chimiques de notre décocté semblent donc peu toxiques. Cette absence de toxicité aiguë avec les décoctés semble être liée au mode de préparation de l'extrait à administrer [11]. L'extrait de feuilles de *Vernonia colorata* a des propriétés antibactériennes, antiambiennes, antiplasmodiales, anthelminthiques, anti-inflammatoires et régulatrices de la glycémie. Les principaux composants sont: une huile essentielle, des lactones sesquiterpéniques (vernolides), des glucosides, des stéroïdes et des acides aminés. C'est ce qui fait qu'elle est recommandée en cas de diarrhée, dysenterie amibienne, vers intestinaux (helminthes), diabète, paludisme et plaie [12], [13]. Au Congo, l'espèce semble aussi ne pas être toxique car elle est utilisée dans le traitement du diabète. En effet, les feuilles de *Vernonia colorata* contiennent des alcaloïdes, des flavonoïdes, des polyphénols et des terpénoïdes. Cela justifie leur usage contre le diabète [14]. En rapport avec cette étude, la dose à la limite de la solubilité qui représente la (DMT) dose maximale tolérée (6.000 mg kg<sup>-1</sup>/vo), est largement supérieure à la dose de 21,04 mg kg<sup>-1</sup>/vo, prescrite par le tradithérapeute. Cela confirme l'idée selon laquelle la DMT est supérieure aux doses nécessaires pour avoir des effets pharmacologiques [15], [16]. Ainsi, grâce à sa DMT de 6.000 mg kg<sup>-1</sup>/vo, l'extrait brut aqueux de *Vernonia colorata* offre une marge de sécurité appréciable et montre qu'il est très peu probable que la dose quotidienne traditionnelle (DQT) soit à l'origine des accidents thérapeutiques. Dans les conditions d'utilisation traditionnelle, il est quasiment impossible d'atteindre la dose de 6.000 mg kg<sup>-1</sup>/vo chez un homme ayant un poids moyen de 70 kg. Ainsi donc, l'absence de toxicité de la plante nous rassure quant aux nombreuses utilisations des feuilles de la plante. En effet, à la dose quotidienne de 21,04 mg kg<sup>-1</sup>/vo, le phytomédicament ne pourrait être toxique, ce qui expliquerait ses nombreuses utilisations thérapeutiques traditionnelles. Quant à *Crescentia cujete*, l'espèce ivoirienne semble dépourvue de toute toxicité aiguë dans les conditions de notre expérience. Cependant, la pharmacopée Caribéenne mentionne que la toxicité est observée au niveau de la pulpe du fruit qui possède une action cancérigène chez la souris par induction de néoplasmes de type leucémie-lymphome et son ingestion peut déclencher de fortes diarrhées [17]. Les feuilles de l'arbre sont utilisées pour réduire la pression artérielle et elles montrent une activité antibiotique sur *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*. Concernant les doses de phytomédicaments, la dose quotidienne traditionnelle prescrite par le tradithérapeute ivoirien a été évaluée et estimée à 100,33 mg kg<sup>-1</sup>/vo, dans nos expériences. Elle est environ 75 fois plus faible que la dose maximale tolérée, dose expérimentale de 7.500 mg kg<sup>-1</sup>/vo. Les doses traditionnelles sont donc extrêmement faibles et seraient moins à l'origine d'accidents thérapeutiques. Ce qui est rassurant quant aux nombreux usages de la plante, en médecine de traditionnelle africaine.

## 5 CONCLUSION

En Côte d'Ivoire, le taux de prévalence du diabète est de 9,6%. Ce taux est élevé et inquiétant. Cependant, il n'existe aucune thérapie satisfaisante pour cette pathologie qualifiée de tueur silencieux. Il est donc primordial de trouver une alternative à travers le patrimoine des ressources végétales utilisées en médecine traditionnelle. En Laboratoire, les phytomédicaments ont été explorés pour leurs effets pharmacodynamiques. Après avoir soumis les souris à un jeûne de 12 heures, les solutions-mères (200, 250 mg/ml), en provenance de 02 espèces (*Vernonia colorata* et *Crescentia cujete*) ont été administrées, par gavage, avec un volume de 0,6 ml pour 20 grammes de poids corporel. L'étude toxicologique a montré que ces 02 extraits aqueux ne manifestent aucun effet toxique sur les animaux. Ainsi, la vérification préliminaire, fondée sur les bases pharmacologiques et phytochimiques, conforte l'utilisation traditionnelle de la plante pour traiter les patients diabétiques et constitue une base pour une étude approfondie pour trouver un nouveau phytomédicament antidiabétique.

## REFERENCES

- [1] Hobou D.R.A.C. Etude phytochimique et évaluation de l'activité pharmacodynamique de *Stachytarpheta indica* (Verbenaceae), une plante utilisée en médecine traditionnelle, dans le traitement du diabète. Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Cocody-Abidjan (Côte-d'Ivoire), U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Laboratoire de Pharmacognosie, Botanique et Cryptogamie, 2013; 81 p.
- [2] Nana D.A. Contribution à l'étude d'une plante de la pharmacopée traditionnelle Africaine: Etude phytochimique et évaluation de l'effet des graines de *Picralima nitida* Stapf (Apocynaceae) sur la glycémie des rats. Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire), U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Laboratoire de Pharmacognosie, Botanique et Cryptogamie, 2009; 119p.
- [3] Bruneton J. Pharmacognosie-Phytochimie, Plantes Médicinales. Lavoisier 4e éd, revue et augmentée, Tec & Dac-Editions médicinales internationales, Paris, 2009; 1288 p.
- [4] Adjoungou A., Diafouka F., Koffi P., Lokrou A. et Attaï H. Valorisation de la pharmacopée traditionnelle, action de l'extrait alcoolique de *Bidens pilosa* (Asteraceae) sur l'exploration statique et dynamique de la glycémie. Revue de medecines et pharmacopées Africaines, 2006; 19: 1-12.
- [5] Mangambu M., Kamabu V., Bola M.F. Les plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'asthme à Kisangani et ses environs (Province Orientale, R.D.Congo). *Annales des Sciences*, Université Officielle de Bukavu, 2008; 1 (1): 63-68.
- [6] N'Guessan K., Fofié N.B.Y., Zirihi G.N. Effect of aqueous extract of *Terminalia catappa* leaves on the glycaemia of rabbits. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011; 1 (8): 59-64.
- [7] Karber C. & Brehrens B. Wie sind Reihenversuche fur biologische Auswertungen am Zweckmässigsten Anzuordnen? *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1935; 177: 379-388.
- [8] Hodge H. C. & Sterner J. H. Détermination of substances acute toxicity by LDB 50B. *Amer. Industrial Hyg. Assoc.* 1943; 10: 93.
- [9] Tra Bi F. H., Irié G. M., N'Gaman K. C.C., & Mohou C. H.B. Etudes de quelques plantes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle et du diabète: deux maladies émergentes en Côte d'Ivoire. *Sciences & Nature*, 2008; 5 (1): 39 – 48.
- [10] N'Guessan K., Beugré K., Zirihi G.N., Traoré D., Aké-Assi L. Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Kroubo (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature*, 2009; 6 (1): 1-15.
- [11] Doh K.S. Plantes à potentialité antidiabétique utilisées en médecine traditionnelle dans le District d'Abidjan (Côte d'Ivoire): Étude ethnobotanique, caractérisation tri phytochimique et évaluation de quelques paramètres pharmacodynamiques de certaines espèces, Doctorat thèse unique, d'Université Felix Houphouët-Boigny. 2015; 151p.
- [12] Ohigashi H., Huffman M. A., Izutsu D. Toward the chemical ecology of Medicinal plants use in Chimpanzees, *Journal of chemical Ecology*, 20, 1994; 541-553.
- [13] Fane S. Etude de la toxicité de certaines plantes vendues sur les marchés du District de Bamako, faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie (fmpos), Thèse d'Etat en pharmacie, 2003; 153p.
- [14] Moura A.C., Silva E., Fraga M.C., Wanderley A.G., Afiatpour P., Maia M.B. Antiinflammatory and chronic toxicity study of the leaves of *Ageratum conyzoides* L. in rats. *Phytomedicine*, 2005; 12 (1-2): 138-142.
- [15] Abo J.C. Effet pharmacologique d'un extrait aqueux de *Mareya micrantha* (Euphorbiaceae) sur l'activité cardiovasculaire de mammifère. Thèse de Doctorat de 3<sup>ème</sup> Cycle, Université Nationale de Côte-d'Ivoire, F.A.S.T. d'Abidjan, pp 1-144.
- [16] Onocha P.A., Okorie D.A., Connolly J.D., Krebs H.C., Meier B. & Habermehl G.G. Cytotoxic activity of the constituents of *Anthocleista djalonensis* and their derivatives. *Nigerian. Journal of Natural Products and Medicine*, 2003; (7): 58-60.
- [17] Ontreeras A., Zolla C. Plantas tãxicas de México. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 1982; 156p.