

# *Study Of Acute And Subacute Toxicity Of Four Samples Of Clays Used By Traditional Healers Malagasy To Treat Diarrhea [Etude De Toxicite Aigue Et Subaigue De Quatre Echantillons D'argiles Utilisees Par Les Tradipraticiens Malgache Pour Traiter La Diarrhee]*

Rajaonarivelo<sup>1</sup>, Velomanantsoa Gabriely Ranaivoniarivo<sup>1</sup>, Rijalalaina Rakotosaona<sup>1</sup>, Dimbiniala  
Andriamamonjisoa<sup>2</sup>, Rianasoambolanoro Rakotosaona<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Université d'Antananarivo, Ecole Supérieure Polytechnique, Ecole Doctorale GCIP - BP 1500 Antananarivo 101  
Madagascar

<sup>2</sup>Centre National de Recherches Pharmaceutiques, Antananarivo 101 Madagascar.



**Abstract** – Samples are curative grounds coming from the area of VANKINANKARATRA and of the area of ITASY of Madagascar, they are used by Traditional healers Malagasy in the traditional treatment of the Diarrhea. In order to establish the harmlessness of this treatment, the tests of acute toxicity and sub-acute were realized.

The DL50 obtained was higher than 5000 mg/kg of body weight.

These studies revealed that samples pink and green do not act in a way worrying on the bodies of the mice.

On the other hand, the components of samples yellow and white have an effect to increase the weights of the liver, heart and kidneys of the treated mice.

Only the sample yellow which has an effect to enlarge spleen of the mice tested.

**Keywords** – Curative grounds, Diarrhea, Toxicity, Harmlessness.

## I. INTRODUCTION

A Madagascar, dans une perspective de viabilité socioculturelle et économique, l'utilisation des remèdes traditionnels est plus adaptée que celle de la médecine moderne dans le domaine de soins de santé primaire surtout en milieu rural. Ainsi, la médecine traditionnelle, médecine de proximité à coût relativement abordable, représente le premier recours de la population en cas de problème de santé. La médecine traditionnelle fait partie intégrante de la culture malgache et cette médecine traditionnelle, fruit d'observations accumulées au fil des ans depuis des centaines voire des milliers d'années occupe encore une place non négligeable, surtout dans les zones rurales malgaches; 80% utilisent à la fois la médecine moderne et traditionnelle pour se soigner.

Les tradipraticiens malgaches utilisent l'argile pour soulager la douleur, guérir les blessures et beaucoup d'autres maladies, elle est aussi utilisée comme produit cosmétique.

Pour contribuer à l'utilisation de manière rationnelle, à l'amélioration et la normalisation, et à la valorisation des produits d'origines naturelles utilisés comme remèdes traditionnels par les tradipraticiens, cette étude toxicologique a pour objet d'évaluer les impacts à court termesur des souris albinos de souche Swiss, des échantillons de terres curatives employées en usage interne par les tradipraticiens, pour le traitement de la diarrhée.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **2.1. Matériel minéral**

Nous avons examiné dans cette étude les effets des solutions de terres curatives **ENR01** de couleur rose, **ENR03** de couleur blanche de la région d'ITASY, et **ENR02** de couleur verte, **ENR04** de couleur jaune provenant de la région de VAKINANKARATRA, employées en usage interne par les tradipraticiens comme remèdes pour combattre la diarrhée.

### **2.2. Matériel animal**

Des souris albinos de souche Swiss âgées de 8 mois, de poids variant entre 28 et 34 g ont été utilisées pour les expériences sur l'étude des toxicités aiguë et subaiguë. Ces animaux mâles provenaient de l'animalerie du CNARP. Les animaux avaient accès ad libitum à l'eau et la nourriture.

### **2.3. Toxicité aiguë**

#### ***Toxicité aiguë par injection intra péritonéale***

L'étude de toxicité aiguë par injection intra péritonéale a été réalisée sur des souris mis à jeun la veille. Les souris ont été répartis en cinq(5) lots de trois animaux chacun. Quatre(4) lots ont été traités par injection intra péritonéale avec une dose unique de solution de poudre d'argile de 1000mg/kg de poids corporel(souris). Le lot témoin a été traité avec de l'eau distillée. Cette solution a été utilisée pour préparer les différentes concentrations de l'extrait aqueux. Les animaux ont été observés régulièrement pendant 3 heures et chaque heure pendant 6 heures puis, toute les 12 heures jusqu'à 72 heures, après administration des doses afin de noter les éventuelles modifications de leurs comportements. Les observations ont porté sur la mobilité, la sensibilité au bruit et au pincement, l'alimentation, la respiration, l'aspect des fèces. Le nombre de morts a été comptabilisé dans chaque lot 72 heures après injection.

#### ***Toxicité aiguë par gavage***

La toxicité aiguë par gavage a été étudiée à l'aide d'une sonde intra-gastrique sur les souris. Les souris mâles ont été réparties en cinq(5) lots de trois animaux chacun. Quatre(4) lots ont reçu par voie orale une dose unique de 5000mg/Kg de poids corporel de solution aqueuse d'argile. Le lot témoin a été traité avec de l'eau distillée. Le comportement des animaux a été observé régulièrement pendant 72 heures après le traitement.

### **2.4. Toxicité subaiguë**

Cette étude a été réalisée par gavage sur des souris, elles ont été réparties en cinq(5) lots de trois(3) animaux chacun. Quatre(4) lots ont reçu quotidiennement pendant 10 jours une dose unique de solution aqueuse étudiée (500mg/kg de Poids Corporel). Le lot témoin de trois animaux a été traité avec de l'eau distillée sur cette même période.

Le comportement des souris a été observé et leur poids a été mesuré chaque jour. A la fin du traitement, les animaux ont été sacrifiés par décapitation.

Ensuite, des organes (reins, foie, cœur, rate, estomac) ont été prélevés, observés et pesés. L'estomac est disséqué suivant la grande courbure pour observer des signes éventuels de lésions.

La manipulation se déroule comme suit :

- Prendre des souris de race SWISS de sexe mâle dont l'âge est de 8 mois et le poids moyen est de 32g ;
- Procéder au pesage des individus afin d'en dégager 5 lots en fonction de leurs poids à raison de 3 animaux par lot ;

- Administrer chaque jour 0,32ml de préparation aux souris par gavage (voie orale). Pour ce faire le lot de souris numéro 1 va servir de témoin et reçoit de l'eau distillée, et les autres lots reçoivent 500mg/kg d'extrait ;
- Peser quotidiennement chaque individu avant chaque administration.

Il faut signaler que les animaux ont eu accès librement à l'eau et des nourritures.

Au bout du 10<sup>ème</sup> jour, sacrifier un à un les souris et en faire l'observation et le pesage des organes tels que le foie, la rate, le cœur, le rein, ainsi que l'estomac.

Les photos des échantillons de souris de chaque lot sont présentées ci-après :



Photo1 : Photos d'une souris du lot témoin

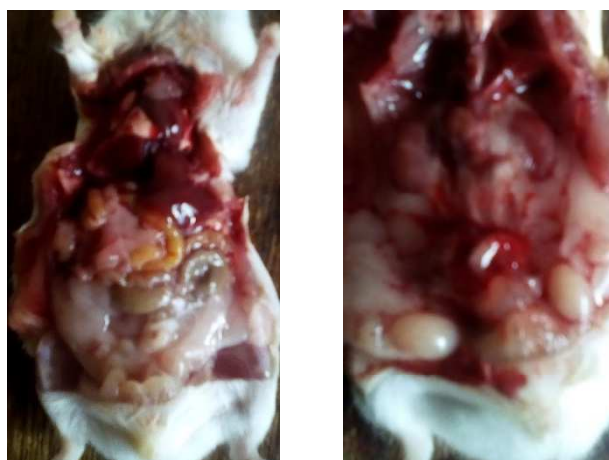


Photo2 : Photos d'une souris du lot 2 traité par ENR01



Photo3 : Photos d'une souris du lot 3 traité par ENR02

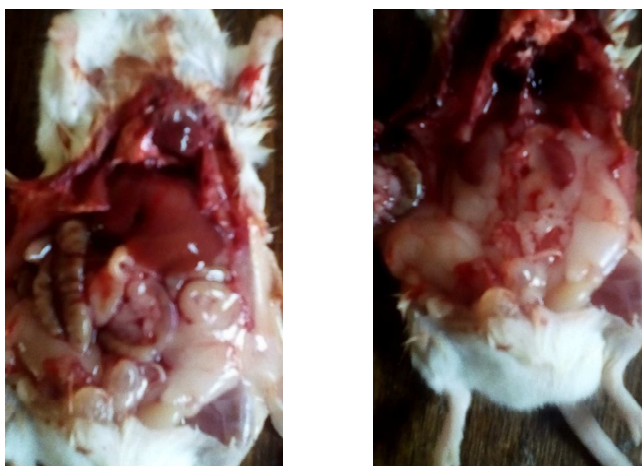


Photo4 : Photos d'une souris du lot 4 traité par ENR03



Photo5 : Photos d'une souris du lot 5 traité par ENR04

### III. RESULTATS ET DISCUSSIONS

#### 3.1 Toxicité aigue

**Tableau1** : récapitulatif du taux de mortalité observé pour les quatre produits ENR01, ENR02, ENR03 et ENR04.

| Produit | Nombre total des souris testés | Nombre des morts (24h) | Nombre des morts (48h) | Nombre des morts (72h) | Pourcentage de mortalité (72h) |
|---------|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| ENR01   | 3                              | 0                      | 0                      | 0                      | 0%                             |
| ENR02   | 3                              | 0                      | 0                      | 0                      | 0%                             |
| ENR03   | 3                              | 0                      | 0                      | 0                      | 0%                             |
| ENR04   | 3                              | 0                      | 0                      | 0                      | 0%                             |

Nous n'avons noté aucun signe de toxicité après l'administration de dose unique de 5000 mg/kg de poids corporel (pc) des solutions de terres curative ENR01, ENR02, ENR03 et ENR04. Tous les animaux ont survécu à l'issue des 14 jours d'observation, ce qui implique que la DL50 est supérieure à 5000 mg/kg de pc. Les produits sont faiblement toxiques.

#### 3.2 Toxicité subaigüe

Dans cette étude nous comparons toutes les moyennes par le test de Student, pour 4 degré de liberté, la table donne la valeur théorique 2,78 de la fonction discriminante  $T_{0,05}$  au niveau de probabilité de 95%; si la valeur de la fonction discriminante T calculée est inférieure à cette valeur théorique, alors la différence des moyennes est non significative ; dans le cas contraire, elle est significative.

La variation du poids corporel des animaux durant le traitement est rapportée dans les tableaux suivants :

**Tableau2** : Variation pondérale - lot témoin(en g)

| Lot 1   | J1 | J2 | J3    | J4    | J5 | J6 | J7    | J8 | J9    | J10   |
|---------|----|----|-------|-------|----|----|-------|----|-------|-------|
| 1       | 32 | 32 | 30    | 30    | 28 | 28 | 28    | 28 | 28    | 32    |
| 2       | 30 | 30 | 30    | 30    | 30 | 30 | 32    | 30 | 32    | 32    |
| 3       | 34 | 34 | 32    | 32    | 32 | 32 | 34    | 32 | 34    | 30    |
| Moyenne | 32 | 32 | 30,67 | 30,67 | 30 | 30 | 31,33 | 30 | 31,33 | 31,33 |

**Tableau3** : Variation pondérale - lot traité avec poudre d'argile rose(en g)

| Lot 2   | J1 | J2 | J3    | J4    | J5    | J6    | J7 | J8 | J9 | J10 |
|---------|----|----|-------|-------|-------|-------|----|----|----|-----|
| 1       | 30 | 30 | 32    | 32    | 34    | 34    | 34 | 34 | 34 | 34  |
| 2       | 32 | 32 | 32    | 32    | 32    | 36    | 34 | 34 | 34 | 34  |
| 3       | 34 | 34 | 34    | 34    | 34    | 34    | 34 | 34 | 34 | 34  |
| Moyenne | 32 | 32 | 32,67 | 32,67 | 33,33 | 34,67 | 34 | 34 | 34 | 34  |

**Tableau4 :** Variation pondérale - lot traité avec poudre d'argile verte(en g)

| Lot 3          | J1        | J2        | J3           | J4           | J5           | J6        | J7           | J8        | J9        | J10       |
|----------------|-----------|-----------|--------------|--------------|--------------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|
| 1              | 34        | 34        | 36           | 36           | 36           | 36        | 36           | 36        | 36        | 36        |
| 2              | 28        | 28        | 28           | 28           | 30           | 30        | 30           | 30        | 30        | 30        |
| 3              | 34        | 34        | 34           | 30           | 32           | 36        | 34           | 36        | 36        | 36        |
| <b>Moyenne</b> | <b>32</b> | <b>32</b> | <b>32,67</b> | <b>31,33</b> | <b>32,67</b> | <b>34</b> | <b>33,33</b> | <b>34</b> | <b>34</b> | <b>34</b> |

**Tableau5 :** Variation pondérale - lot traité avec poudre d'argile blanche(en g)

| Lot 4          | J1           | J2           | J3           | J4        | J5           | J6           | J7           | J8           | J9           | J10          |
|----------------|--------------|--------------|--------------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1              | 32           | 32           | 34           | 36        | 36           | 36           | 36           | 40           | 40           | 40           |
| 2              | 28           | 28           | 28           | 28        | 30           | 30           | 30           | 30           | 30           | 32           |
| 3              | 28           | 28           | 30           | 32        | 32           | 34           | 34           | 36           | 34           | 34           |
| <b>Moyenne</b> | <b>29,33</b> | <b>29,33</b> | <b>30,67</b> | <b>32</b> | <b>32,67</b> | <b>33,33</b> | <b>33,33</b> | <b>35,33</b> | <b>34,67</b> | <b>35,33</b> |

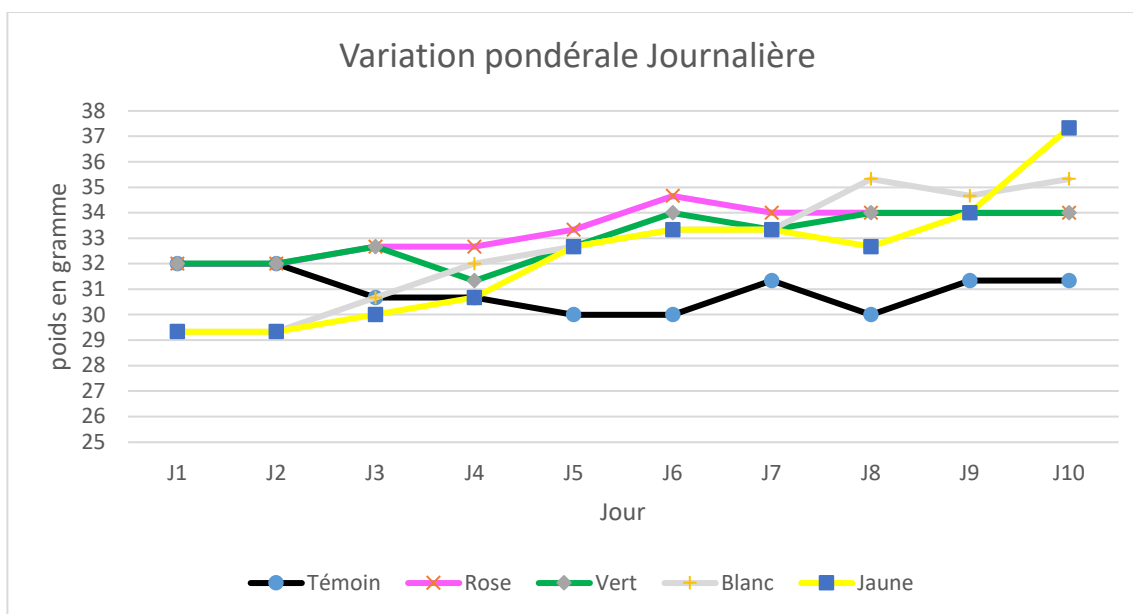
**Tableau6 :** Variation pondérale - lot traité avec poudre d'argile jaune(en g)

| Lot 5          | J1           | J2           | J3        | J4           | J5           | J6           | J7           | J8           | J9        | J10          |
|----------------|--------------|--------------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|--------------|
| 1              | 30           | 30           | 30        | 30           | 32           | 32           | 34           | 32           | 32        | 36           |
| 2              | 30           | 30           | 30        | 32           | 34           | 34           | 32           | 32           | 32        | 38           |
| 3              | 28           | 28           | 30        | 30           | 32           | 34           | 34           | 34           | 38        | 38           |
| <b>Moyenne</b> | <b>29,33</b> | <b>29,33</b> | <b>30</b> | <b>30,67</b> | <b>32,67</b> | <b>33,33</b> | <b>33,33</b> | <b>32,67</b> | <b>34</b> | <b>37,33</b> |

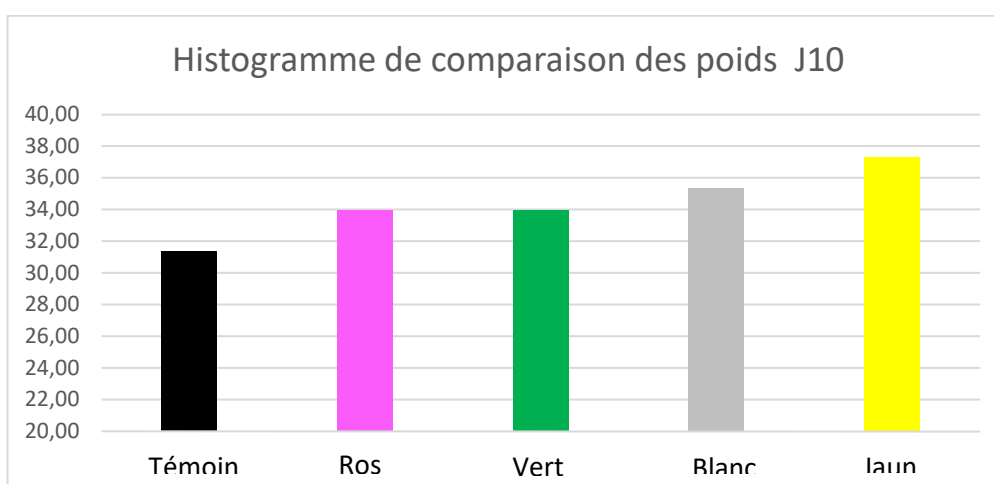
La variation du poids moyen des animaux durant le traitement est rapportée dans le tableau 7 suivant :

**Tableau7 :** Variation des poids moyens des individus de chaque lot(en g)

|      | Moyennes des variations pondérales |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|------|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Lots | J1                                 | J2    | J3    | J4    | J5    | J6    | J7    | J8    | J9    | J10   |
| 1    | 32                                 | 32    | 30,67 | 30,67 | 30    | 30    | 31,33 | 30    | 31,33 | 31,33 |
| 2    | 32                                 | 32    | 32,67 | 32,67 | 33,33 | 34,67 | 34    | 34    | 34    | 34    |
| 3    | 32                                 | 32    | 32,67 | 31,33 | 32,67 | 34    | 33,33 | 34    | 34    | 34    |
| 4    | 29,33                              | 29,33 | 30,67 | 32    | 32,67 | 33,33 | 33,33 | 35,33 | 34,67 | 35,33 |
| 5    | 29,33                              | 29,33 | 30    | 30,67 | 32,67 | 33,33 | 33,33 | 32,67 | 34    | 37,33 |



**Figure1 :** Evolution des poids moyens en fonction du temps de chaque lot de souris lors du test de toxicité subaiguë



**Figure2 :** Comparaison des poids moyens à 10 Jours des lots de souris lors du test de toxicité subaiguë

Les figures ci-dessus présentent la courbe relatant les variations pondérales moyennes des lots de souris pris en considération lors du test de toxicité subaiguë. Nous pouvons constater une faible diminution du poids moyen chez les souris du lot témoin, tandis que les souris des lots traités démontrent une légère élévation des poids annotés.

Le tableau suivant regroupe les valeurs de la fonction discriminante T calculée lors de la comparaison avec le test de Student des poids des souris traitées par les terres curatives avec les poids des souris du lot témoin à la fin de l'étude c'est à dire du jour 10:

**Tableau8 :** Valeurs de la fonction discriminante T

|   | Lot1 comparé à 2 | Lot1 comparé à 3 | Lot1 comparé à 4 | Lot1 comparé à 5 |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| T | 4                | 1,26             | 1,60             | 6,36             |

La comparaison du poids des souris du lot témoin avec ceux des souris traitées par les produits par la méthode du test de Student a montré :

- Des valeurs de la fonction discriminante T calculées inférieures à la valeur théorique de la table pour la comparaison du poids des souris traitées par ENR02, ENR03 et ceux du lot témoin du jour J10. Une différence non significative entre les poids des souris traitées par les échantillons ENR02, ENR03 et ceux du lot témoin du jour J10 est alors observée.
- Pour la comparaison du poids des souris traitées par ENR01, ENR04 et ceux du lot témoin du jour J10, des valeurs de la fonction discriminante T calculées supérieures à la valeur théorique de la table. Une variation significative entre les poids des souris du lot témoin et ceux des lots traités par ENR01 et ENR04 est alors constatée.

Afin de vérifier d'éventuel effet nocif dû aux échantillons de terres curatives **ENR01, ENR02, ENR03, et ENR04**, des mesures des poids des organes viscéraux ont été réalisées et les résultats sont présentés dans les tableaux suivants :

**Tableau9** :Poids des organes viscéraux des souris du lot1 témoin pour le test de toxicité subaiguë (en g)

|      | Individu | Foie   | Rate   | Cœur   | Rein   | Estomac |
|------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Lot1 | 1        | 1,9876 | 0,1295 | 0,2094 | 0,2868 | 0,2314  |
|      | 2        | 2,2390 | 0,1202 | 0,2190 | 0,3290 | 0,229   |
|      | 3        | 2,0203 | 0,1235 | 0,2040 | 0,3103 | 0,214   |
|      |          |        |        |        |        |         |

**Tableau10** :Poids des organes viscéraux des souris du lot2 traité par ENR01 du test de toxicité subaiguë (en g)

|      | Individu | Foie   | Rate   | Cœur   | Rein   | Estomac |
|------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Lot2 | 1        | 2,8010 | 0,1282 | 0,2157 | 0,342  | 0,2256  |
|      | 2        | 2,8336 | 0,1335 | 0,2104 | 0,459  | 0,2335  |
|      | 3        | 2,2356 | 0,1366 | 0,1904 | 0,4203 | 0,2366  |
|      |          |        |        |        |        |         |

**Tableau11** :Poids des organes viscéraux des souris du lot3 traité par ENR02 du test de toxicité subaiguë (en g)

|      | Individu | Foie   | Rate   | Cœur   | Rein   | Estomac |
|------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Lot3 | 1        | 2,3144 | 0,1203 | 0,2141 | 0,3365 | 0,2551  |
|      | 2        | 2,8338 | 0,1338 | 0,1964 | 0,5490 | 0,2338  |
|      | 3        | 2,3902 | 0,1238 | 0,2215 | 0,5138 | 0,2438  |
|      |          |        |        |        |        |         |

**Tableau12** :Poids des organes viscéraux des souris du lot4 traité par ENR03 du test de toxicité subaiguë (en g)

|      | Individu | Foie   | Rate   | Cœur   | Rein   | Estomac |
|------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Lot4 | 1        | 2,8634 | 0,1263 | 0,2462 | 0,5087 | 0,2490  |
|      | 2        | 2,9119 | 0,1290 | 0,2432 | 0,5088 | 0,2290  |
|      | 3        | 2,8631 | 0,1204 | 0,2508 | 0,5198 | 0,2204  |
|      |          |        |        |        |        |         |

**Tableau13 :** Poids des organes viscéraux des souris du lot5 traité par ENR04 du test de toxicité subaiguë (en g)

|      | Individu | Foie   | Rate   | Cœur   | Rein   | Estomac |
|------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Lot5 | 1        | 2,8620 | 0,1285 | 0,2404 | 0,5173 | 0,2187  |
|      | 2        | 2,9333 | 0,1333 | 0,2423 | 0,5290 | 0,2333  |
|      | 3        | 2,9610 | 0,1394 | 0,2601 | 0,5107 | 0,2394  |

Les valeurs de la fonction discriminante T du test de Student lors de la comparaison des poids de quelques organes des souris traitées par les échantillons de terres curatives avec ceux des souris du lot témoin sont données dans les tableaux suivants :

**Tableau14 :** Valeurs de la fonction discriminante T lors de la comparaison des poids des **foies** des souris du lot1 avec ceux des souris traitées par les terres curatives

|   | Lot1 comparé à Lot2 | Lot1 comparé à Lot3 | Lot1 comparé à Lot4 | Lot1 comparé à Lot5 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| T | -2,58               | -2,39               | -9,90               | -9,93               |

**Tableau15 :** Valeurs de la fonction discriminante T lors de la comparaison des poids des **rates** des souris du lot1 avec ceux des souris traitées par les terres curatives

|   | Lot1 comparé à Lot2 | Lot1 comparé à Lot3 | Lot1 comparé à Lot4 | Lot1 comparé à Lot5 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| T | -2,28               | -0,32               | -0,22               | -3,74               |

**Tableau16 :** Valeurs de la fonction discriminante T lors de la comparaison des poids des **cœurs** des souris du lot1 avec ceux des souris traitées par les terres curatives

|   | Lot1 comparé à Lot2 | Lot1 comparé à Lot3 | Lot1 comparé à Lot4 | Lot1 comparé à Lot5 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| T | 0,60                | 0,01                | -7,32               | -4,81               |

**Tableau17 :** Valeurs de la fonction discriminante T lors de la comparaison des poids des **reins** des souris du lot1 avec ceux des souris traitées par les terres curatives

|   | Lot1 comparé à Lot2 | Lot1 comparé à Lot3 | Lot1 comparé à Lot4 | Lot1 comparé à Lot5 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| T | -2,70               | -2,36               | -15,98              | -15,78              |

**Tableau18 :** Valeurs de la fonction discriminante T lors de la comparaison des poids des **estomacs** des souris du lot1 avec ceux des souris traitées par les terres curatives

|   | Lot1 comparé à Lot2 | Lot1 comparé à Lot3 | Lot1 comparé à Lot4 | Lot1 comparé à Lot5 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| T | -1,12               | -2,35               | -0,80               | -0,70               |

La comparaison des résultats par le test de Student a montré que :

**- Pour le foie :**

Les poids des foies des individus du lot témoin ayant reçu de l'eau distillée étant comparés à ceux des individus des lots 2 et 3, nous avons trouvé une différence non significative.

Par contre, la comparaison successive des variations pondérales entre le foie des souris du lot témoin avec ceux du lot 4 et 5 montre une variation significative qui se manifeste par un faible accroissement des poids des foies. Au niveau de cet organe, nous avons observés une augmentation du volume chez tous les animaux.

**- Pour la rate :**

La différence de poids des rates pour les animaux du lot 1 et ceux des lots 2, 3 et 4 est non significative.

Cette différence est significative pour le lot 5 traité avec ENR04, une légère augmentation de volume a été observée, pour les rates des souris de ce lot.

**- Pour le cœur :**

Les poids des cœurs des souris traitées par ENR01 et ENR02 ne présentent aucune différence significative avec ceux des souris du lot témoin.

Les cœurs des souris traitées par ENR03 et ENR04 ont des poids différents à ceux du lot témoin 1, une nette augmentation de volume a été observée pour les cœurs des animaux du lot 4 traités par ENR03 et ceux du lot 5 traités par ENR04.

**- Pour l'estomac :**

La différence de poids des estomacs des souris du lot témoin et ceux des lots testés est non significative.

**- Pour les reins :**

Une variation non significative est constatée entre le poids des reins des lots 1 et ceux des lots 2 et 3 traités respectivement par ENR01 et ENR02.

Cette variation est significative pour les lot 1 et ceux des lot 4 traités par ENR03 et lot 5 traités par ENR04, une nette augmentation de volume a été observée.

#### **IV. CONCLUSION**

Les poids de quelques organes des individus du lot témoin ayant reçu de l'eau distillée étant comparés à ceux des individus des lots 2 et 3 (traités à 500mg/kg de poids corporel) présentent une variation non significative. De ce fait, administrés à une dose raisonnable (inférieure à 500mg/kg de poids corporel), les constituants des échantillons ENR01 et ENR02 n'ont aucune influence sur les poids des organes testés des animaux. Ainsi, nous pouvons conclure que les constituants de ces terres curatives n'agissent pas de façon inquiétante sur les organes des souris.

Les échantillons ENR02 et ENR03 n'ont eu aucun effet sur le poids des souris traitées, les solutions de terres curatives ENR01 et ENR04 n'engendrent qu'un effet modéré qui se traduit par une petite augmentation des poids des souris traités par ces échantillons.

La comparaison successive des variations pondérales entre quelques organes des souris du lot témoin avec ceux du lot 4 et 5 ayant reçu 500mg/kg respectivement des produits ENR03 et ENR04, démontre une variation significative qui se manifeste par un faible accroissement des poids des reins, foie et cœur.

Seul l'échantillon ENR04 a un effet nocif sur la rate des souris testées.

#### **REFERENCES**

##### **BIBLIOGRAPHIE :**

- [1] Baeza-Squiban A., (2016).-Méthodes d'évaluation de la toxicité Toxicologie expérimentale in vitro et in vivo : Laboratoire des réponses moléculaire et cellulaires aux xénobiotiques, Université Paris Diderot

- [2] Colot, M., (1972).- Notions techniques de pharmacologie générale. Bruxelles: Masson et compagnie
- [3] Dragsted A., Lang B., (1957). – Etude de la toxicité par administration unique d'un nouveau médicament.- Annales Pharmaceutiques Français, p11.
- [4] Dupont C., (1970). – Détermination de la DL<sub>50</sub> chez la souris : méthode de Litchfield et Wilcoxon. – J. Pharmacol. Paris, 1, 407-412.
- [5] Hodge A.C., Sterner., (1980).- *In* : Etude de toxicité : quelques données fondamentales (A.K.Done).- Tempo Medical Afrique N°7.
- [6] Litchfield J.T., Wilcoxon F., (1949). – A simplified method of evaluating dose-effect experiments. – J. Pharmacol. Exp. Therap., 96-99.
- [7] OECD (2001). Guidance Document on Acute Oral Toxicity. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 24. Paris
- [8] OECD (2000). Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 19. Paris
- [9] Paget G.E., Barnes J.M., (1964).- Interspecies dosage conversion scheme in evaluation of results and quantitative application in different species. *In*: Laurence D.R., Bacharach A.L. (Eds.), Evaluation of drug activities: Pharmacometrics.-Vol. I, Academic Press, New York, 160-162.
- [10] Rabodomalala V.M, (2008) ; Contribution à l'activité antibactérienne et toxicologique d'un extrait de *Protorhus Ditimera* (Anacardiaceae) ; DEA, Biochimie, Option : Biotechnologie-Microbiologie, Faculté des sciences, Université d'Antananarivo.
- [11] Rakotoarivony N.M ; (2013) ; Etudes chimiques et biologiques des fruits de *Piper Sp2* (Piperaceae) ; Master, Pharmacologie et Industrie pharmaceutique ; ISPM

#### WEBOGRAPHIE

- [12] Notions de toxicologie : [https://www.cnesst.gouv.qc.ca/Publications/200/Documents/dc\\_200\\_348.pdf](https://www.cnesst.gouv.qc.ca/Publications/200/Documents/dc_200_348.pdf)
- [13] Dangers pour la santé : [https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev03/French/03f\\_partie3.pdf](https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/French/03f_partie3.pdf)
- [14] Méthodes d'évaluation de la toxicité Toxicologie expérimentale in vitro et in vivo [http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU\\_Tox\\_Med\\_2016\\_2017/20170217/DIU\\_Tox\\_Med\\_2016\\_17\\_A\\_Baeza\\_Evaluation\\_tox\\_vivo\\_vitro\\_VF.pdf](http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU_Tox_Med_2016_2017/20170217/DIU_Tox_Med_2016_17_A_Baeza_Evaluation_tox_vivo_vitro_VF.pdf)
- [15] Ligne directrice de L'OCDE pour les essais de produits chimiques [http://www.pasteur-lille.fr/fileadmin/user\\_upload/toxico/gl\\_423\\_fr.pdf](http://www.pasteur-lille.fr/fileadmin/user_upload/toxico/gl_423_fr.pdf)
- [16] Méthodes d'évaluation de la toxicité Toxicologie expérimentale in vitro et in vivo [https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev05/French/ST-SG-AC10-30-Rev5f.pdf](https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev05/French/ST-SG-AC10-30-Rev5f.pdf)