

LE LATEX DE CALOTROPIS PROCERA : EFFETS SUR DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DE FONCTIONS ORGANIQUES CHEZ LE RAT OFA

LOHOUES ESSIS Esmel^{1*}, CAMARA Cissé Massara², TIAHOU Gnomlesson
Georges³, MONDE Aké⁴, SESS Essiagne Daniel⁵

^{1*}Laboratoire de Biochimie UFR SMA Université de Cocody Abidjan 22BP 169 Abidjan 22 Tél :
2244 34 18 lohouesesmel @ yahoo. fr

² Laboratoire de Biochimie UFR SMA Université de Cocody Abidjan

³ Laboratoire de Biochimie UFR SMMM Université de Bouaké

⁴ Laboratoire de Biochimie UFR SMA Université de Cocody Abidjan

⁵ Laboratoire de Biochimie UFR SMA Université de Cocody Abidjan

Résumé

Calotropis procera (Asclepiadaceae) est une plante médicinale bien connue par les praticiens de la médecine traditionnelle en Côte d'Ivoire.

Dans le but d'évaluer son niveau de biotolérance, nous avons étudié le statut biochimique des fonctions organiques du rat OFA sous administration répétée de son latex frais.

Quarante (40) rats repartis par lots de dix selon les doses à expérimenter : lot 1, eau distillée ; lot 2, DMT (2000 mg/kg) ; lot 3, DMT/2 (1000 mg/kg) ; lot 4, DMT/10 (200mg/kg) ont été soumis à cette étude.

Des prélèvements sanguins effectués sur tubes secs, chaque semaine, pendant 6 semaines d'administration quotidienne des doses selon les lots, ont servi à déterminer des paramètres biochimiques par méthodes enzymatiques et cinétiques.

Les résultats des analyses ont révélé globalement, l'absence de variation significative des paramètres mesurés dans le temps, pouvant orienter vers un dysfonctionnement d'organe.

L'usage du latex de *C. procera* n'aurait donc pas entraîné d'effet dose dépendante en fonction du temps sur le fonctionnement du foie et du rein, chez nos animaux d'expérimentation.

Ces résultats seraient-ils en rapport avec la richesse en principes actifs de *C. procera* ?

Mots clés : *Calotropis procera*, latex, bio tolérance, biochimie, organes

LATEX OF CALOTROPIS PROCERA: EFFECTS ON BIOCHEMICAL SCORERS OF ORGANIC FUNCTIONS ON RATS

Summary

Calotropis procera, (Asclepiadaceae) is a plant used by traditional medicine practitioners in Côte d'Ivoire.

To value its bio tolerance level, we studied the biochemical statute of organic functions of rats under repeated administration of its cool latex.

Forty (40) rats left by shares of ten according to the experiment doses: share 1, distilled water, share 2, DMT (2000 mg/kg); share 3, DMT/2 (1000 mg/kg); share 4, DMT/10 (200mg/kg) have been submitted in this survey.

Blood withdrawals done on dry tubes, every week, during 6 weeks of daily administration of the doses according to the shares, served to determine biochemical parameters using enzymatic and kinetic methods.

The results of the analyses revealed globally an absence of meaningful variation of the parameters measured in the time, capable to orient toward a dysfunction of organ.

The use of the latex of *C. procera* would therefore not have entailed an effect therefore measures out dependent according to the time on the working of the liver and the kidney, at our animals of experimentation.

Would these results be - them in relation with wealth in active principles of *C. procera* ?

Keywords : *Calotrpis procera*, latex, bio tolerance, biochemistry, organs

INTRODUCTION

La côte d'Ivoire dispose d'une pharmacopée traditionnelle riche en de nombreuses espèces végétales (ADJANOHOON, 1990 ; ADJANOHOON et AKE-ASSI, 1979 ; AKE-ASSI et GUINKO, 1991) [2, 3, 4].

En effet, les plantes médicinales y sont connues et utilisées pour le maintien et/ou le rétablissement de la santé comme une alternative à la médecine occidentale (ABAYOMI, 1996 ; AKE-ASSI et GUINKO, 1991) [1, 4]

Selon les estimations, la Côte d'Ivoire disposerait de plusieurs centaines d'espèces végétales utilisées en médecine traditionnelle à travers plus de mille pharmacopées contenant ces espèces végétales (ABAYOMI, 1996 ; ADJANOHOOUN et AKE-ASSI, 1979 ; AKE-ASSI et GUINKO, 1991)[1, 3, 4]

Calotropis procera (Ait.) Ait.f. (Asclepiadaceae) fait partie de ces plantes médicinales.

Elle est largement utilisée seul ou en association dans de multiples médicaments (ADJANOHOOUN et AKE-ASSI, 1979 ; DIABATE, 1998) [3, 6].

La compréhension du rôle curatif éventuel et des modifications biologiques à plus ou moins long terme occasionnés par l'usage des plantes à des fins thérapeutiques, passe par la connaissance des substances actives de ces plantes ainsi que de leurs effets pharmacologiques et éventuellement de leurs effets toxicologiques à plus ou moins long terme (TSAKALA et al., 2001)[13].

Le but final étant la connaissance et une amélioration des médicaments d'origine végétale que la pharmacopée traditionnelle mettrait à la disposition des populations comme l'indiquait ZIRIHI en 2006[15].

En médecine traditionnelle, une large part des phytomédicaments est administrée par voie orale. Ceux-ci traversent l'épithélium gastro-intestinal par un mécanisme de diffusion passive. Dans l'organisme, ils agissent après ou sans transformation puis, sont excrétés par le rein et/ou le foie (FREJAVILLE, 1979) [8].

Il était alors important de connaître les effets de ces phytomédicaments sur les organes impliqués dans leur épuration de l'organisme.

Le présent travail voudrait contribuer à enrichir les connaissances actuelles sur les usages de *Calotropis procera*, un «arbre à pharmacie» de la médecine traditionnelle dans l'ouest africain.

Notre travail avait pour objectif, d'apprécier les effets doses en fonction du temps, du latex de la plante, sur des marqueurs biochimiques de toxicité organique chez le rat OFA.

MATERIEL ET METHODE

1. Matériel biologique

Le matériel végétal était constitué de lyophilisat de latex de *C. procera* reconstitué extemporanément conformément aux doses à étudier.

Pour chaque dose (2000 mg/kg, 1000 mg/kg, 200 mg/kg, identifiés par les techniques de toxicité aigue), un volume de 0,9 ml/ poids moyen corporel a été administré par gavage, par jour, à l'aide d'une sonde, à des animaux soumis à un jeûne préalable de 12 heures.

Le matériel animal était constitué de quarante (40) rats (*Ratus norvegicus*) de la souche Sprague Dawley OFA repartis par lots de dix (10) selon les doses : lot 1 ou témoin recevant de l'eau ; lot 2, 2000 mg/kg de latex ; lot 3, 1000 mg/kg de latex ; lot 4, 200mg/kg de latex.

2 - Prélèvements sanguins

Ils ont été effectués au niveau du sinus retroorbitaire à l'aide de pipettes Pasteur après une légère anesthésie à l'éther. 2 ml de sang ont ainsi été recueilli et transvasé dans des tubes secs pour être acheminé au laboratoire où ils ont été centrifugés à 1800 tours par minute pendant deux (2) minutes. Le sérum recueilli est réparti en aliquote qui ont servi par la suite aux analyses.

Ces opérations ont été répétées chaque semaine, pendant l'expérimentation (4 semaines d'administration quotidienne des doses de latex et, 2 semaines après l'arrêt du traitement).

3 - Détermination des paramètres :

Les analyses biologiques ont consisté à déterminer les paramètres suivants selon des méthodes cinétiques ou enzymatiques (ANONYME, 1991 ; ROUSSELET, 1986 ; SESS, 2005) [5, 11, 12].

- ❖ Les bilirubinémies ont été mesurées par méthode cinétique à la diméthyl sulfoxyde (DMSO).
- ❖ La détermination de l'activité des phosphatases alcalines été faite par méthode cinétique à la Nitro - 4 phénylphosphate

- ❖ L'activité des transaminases sérique a été mesurée par micro méthode cinétique ;
- ❖ L'activité des gammas glutamyl transférases (\geq GT) a été déterminée par méthode cinétique ;
- ❖ L'urée sanguine a été dosée par méthode enzymatique à l'uréase (réaction de BERTHELOT modifiée) ;
- ❖ La créatinémie a été dosée par méthode chimique avec déprotéinisation. Il s'agit de la méthode de JAFFE.

Les résultats des analyses ont fait l'objet de comparaison par rapport au lot témoin d'une part et d'autre part entre les différents lots. Le logiciel Epi-info 6.0 version française a été utilisé à cet effet, notamment le test 't' de STUDENT de (comparaison des moyennes) au seuil de 5% ($\alpha = 0.05$).

Les paramètres ayant présenté des variations significatives entre différents lots ont fait l'objet d'une décomposition dans les analyses de variance observées, pour apprécier le niveau de variation de même que l'intensité de la variation (niveau de significativité).

RESULTATS

Les tableaux I à VIII résument les variations des paramètres biochimiques explorés sur la surveillance du fonctionnement du foie et du rein durant l'expérimentation.

Les perturbations observées ont concerné tous les lots et toutes les semaines.

Les bilirubinémies (exploration hépatique) de même que l'urémie (exploration rénale) n'ont pas présenté de variations significatives. Elles n'ont pas fait l'objet d'une décomposition d'analyse de variance.

Tableau I : Bilirubinémies totales moyennes des rats au cours de la médication

Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	Lot T (Eau distillée)	Lot 1 (DMT/10)	Lot 2 (DMT/2)	Lot 3 (DMT)	p
1^{re} semaine d'administration (S1)	12,45	11,68	12,02	12,66	0,22
	\pm 1,48	\pm 1,12	\pm 0,90	\pm 0,91	(NS)
2^e semaine d'administration (S2)	13,21	12,36	13,22	13,16	0,29
	\pm 1,12	\pm 1,22	\pm 0,98	\pm 1,211	(NS)
3^e semaine d'administration (S3)	13,56	13,68	13,58	14,16	0,57
	\pm 1,02	\pm 1,32	\pm 0,88	\pm 1,01	(NS)
4^e semaine d'administration (S4)	13,36	14,08	14,32	14,55	0,13
	\pm 0,98	\pm 1,12	\pm 0,98	\pm 0,98	(NS)
2 semaines après arrêt d'administration (S6)	13,45	13,58	13,84	14,04	0,69
	\pm 1,58	\pm 1,32	\pm 0,70	\pm 0,81	(NS)

Tableau II : Bilirubinémies conjuguées directes moyennes des rats au cours de la médication

Bilirubine conjuguée ($\mu\text{mol/l}$)	Lot T (Eau distillée)	Lot 1 (DMT/10)	Lot 2 (DMT/2)	Lot 3 (DMT)	p
S1	3,44	3,20	3,54	3,66	0,07
	\pm 0,32	\pm 0,28	\pm 0,44	\pm 0,51	(NS)
S2	3,66	3,52	3,68	3,62	0,32
	\pm 0,27	\pm 0,38	\pm 0,34	\pm 0,41	(NS)
S3	3,55	3,52	3,78	3,52	0,09
	\pm 0,28	\pm 0,48	\pm 0,44	\pm 0,41	(NS)
S4	3,58	3,82	4,01	3,92	0,32
	\pm 0,38	\pm 0,38	\pm 0,24	\pm 0,31	(NS)
S6	3,49	3,78	3,89	3,94	0,72
	\pm 0,12	\pm 0,18	\pm 0,34	\pm 0,41	(NS)

Tableau III : Activités phosphatasiques alcalines moyennes chez les rats au cours de la médication

PAL (UI/l)	Lot T (Eau distillée)	Lot 1 (DMT/10)	Lot 2 (DMT/2)	Lot 3 (DMT)	p
S1	154,30	141,12	155,22	155,36	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	10,56	9,08	10,07	10,68	
S2	153,98	154,22	156,36	157,17	0,85 (NS)
	±	±	±	±	
	9,56	10,12	9,98	9,68	
S3	154,38	154,98	156,77	156,85	0,91 (NS)
	±	±	±	±	
	8,56	9,12	8,98	9,98	
S4	154,31	155,28	156,85	157,45	0,89 (NS)
	±	±	±	±	
	8,96	8,88	9,98	9,28	
S6	154,22	155,68	156,12	156,41	0,96 (NS)
	±	±	±	±	
	9,56	8,08	10,01	9,68	

Tableau IV Activités moyennes des GGT chez les rats au cours de la médication

GT (UI/l)	Lot T (Eau distillée)	Lot 1 (DMT/10)	Lot 2 (DMT/2)	Lot 3 (DMT)	p
S1	9,83	8,48	9,30	8,89	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	0,88	0,68	0,79	0,82	
S2	10,28	9,48	8,80	9,89	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	0,88	0,78	0,89	0,72	
S3	9,88	11,48	9,80	10,89	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	0,98	0,72	0,79	0,92	
S4	10,23	11,52	11,14	11,89	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	0,78	0,82	0,89	0,82	
S6	9,83	10,56	11,02	10,82	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	0,80	0,58	0,69	0,72	

Tableau V: Activités moyennes des TGO des rats au cours de la médication

TGO (UI/l)	Lot T (Eau distillée)	Lot 1 (DMT/10)	Lot 2 (DMT/2)	Lot 3 (DMT)	p
S1	81,33	82,44	86,30	81,58	0,16 (NS)
	±	±	±	±	
	5,83	4,51	5,72	5,65	
S2	82,34	86,94	96,30	88,56	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	5,83	5,51	4,72	5,35	
S3	94,12	92,45	111,36	102,58	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	5,93	6,51	5,72	6,35	
S4	95,33	99,86	147,71	162,58	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	7,93	7,51	6,72	8,35	
S6	83,25	86,44	86,22	85,5	0,68 (NS)
	±	±	±	±	
	5,73	5,51	5,02	5,85	

Tableau VI: Activités moyennes des TGP des rats au cours de la médication

TGP (UI/l)	Lot T (Eau distillée)	Lot 1 (DMT/10)	Lot 2 (DMT/2)	Lot 3 (DMT)	p
S1	38,33	41,12	38,44	39,02	0,56 (NS)
	±	±	±	±	
	4,07	4,61	5,29	5,62	
S2	42,34	51,22	46,61	49,06	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	4,49	5,11	4,29	5,82	
S3	41,44	48,22	52,22	48,42	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	4,69	4,11	4,59	4,82	
S4	43,44	62,22	81,86	79,06	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	5,69	5,11	4,52	5,82	
S6	40,33	43,19	43,44	49,02	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	5,07	4,61	4,29	4,62	

Tableau VII: Urémies moyennes des rats durant la médication

Urée (mmol/l)	Lot T (Eau distillée)	Lot 1 (DMT/10)	Lot 2 (DMT/2)	Lot 3 (DMT)	p
S1	4,83	5,34	4,69	5,11	0,53 (NS)
	±	±	±	±	
	0,9	1,20	1,12	1,04	
S2	5,98	6,11	6,09	6,14	0,82 (NS)
	±	±	±	±	
	1,13	0,90	1,22	1,34	
S3	5,43	5,68	5,39	5,66	0,77 (NS)
	±	±	±	±	
	1,33	0,80	1,42	1,54	
S4	5,28	5,31	5,59	6,11	0,8 (NS)
	±	±	±	±	
	1,13	0,90	1,12	1,24	
S6	5,11	5,24	5,19	5,31	0,78 (NS)
	±	±	±	±	
	0,92	1,30	1,32	1,34	

Tableau VIII: Créatininémie moyennes des rats durant la médication

Créatinine (μ mo/l)	Lot T (Eau distillée)	Lot 1 (DMT/10)	Lot 2 (DMT/2)	Lot 3 (DMT)	p
S1	37,75	36,12	37,12	36,44	0,80 (NS)
	±	±	±	±	
	4,30	3,34	4,22	4,04	
S2	39,45	38,72	39,52	42,41	0,27 (NS)
	±	±	±	±	
	4,80	4,34	4,02	4,34	
S3	39,95	42,72	45,52	46,41	0,04 (S)
	±	±	±	±	
	4,20	5,34	4,802	5,34	
S4	38,63	46,72	47,63	48,41	0,00 (S)
	±	±	±	±	
	5,20	5,64	4,15	5,04	
S6	36,95	38,12	39,22	39,44	0,87 (NS)
	±	±	±	±	
	3,30	3,94	3,22	4,54	

DISCUSSION

1 - Symptomatologie et mortalité

Les animaux ont été pesés tous les jours avant la médication pour adapter la dose à administrer au poids.

Dès la deuxième semaine, des traces de sang ont été constatées dans les selles des animaux du lot 3. Ces traces ont disparues avant la fin de l'expérimentation.

L'EL BADWI et al. (1989) avaient rapportés chez la chèvre, une hémorragie chez les spécimens traités avec 1 ml de latex de *C. procera* par kg entre 20 minutes et 4 jours. Ces hémorragies qui n'avaient pas nécessairement entraînés la mort des individus, ont été attribués à une probable entérohépatonephropathie et, ou une péritonite [9].

Certains signes cliniques observés notamment, l'apathie et la somnolence ont été notées avec des temps de latence d'environ trente (30) minutes après l'administration de latex.

Il n'a pas été noté de modifications importantes dans la ration alimentaire chez les animaux.

Des mortalités ont été enregistrées dans certains lots durant l'expérimentation. Elles ont été prises en compte dans les évaluations statistiques.

2 - Les explorations du fonctionnement hépatique

Les bilirubinémies (Tableaux I et II)

Les bilirubinémies mesurées oscillaient entre 12 et 15 $\mu\text{mol/l}$ pour la bilirubinémie totale et entre 3 et 4 $\mu\text{mol/l}$ pour la bilirubinémie conjuguée directe.

Les variations observées durant l'expérimentation n'étaient pas significatives.

L'usage du latex de *C. procera* n'entraînerait donc pas de perturbations indiquant une probable rétention biliaire d'origine extra ou intra hépatique (ROUSSELET, 1986) [11].

Les phosphatases alcalines (PAL) (Tableau III)

Les activités phosphatasiques oscillaient entre 154 et 158 UI/l. Elles ont présenté des variations significatives dès la première semaine de la médication. Ces variations, à l'analyse se sont révélées être une baisse de cette activité qui est passée de 154,3 à 141,1 UI/l (baisse de 8,5%).

L'activité des PAL qui est plus sensible que les bilirubinémies dans le reflet de des phénomènes de cholestase confirme l'indication première obtenue avec les variations des bilirubinémies (ROUSSELET, 1986) [11].

En effet, selon DORE (1994), l'anomalie biochimique la plus précoce de la cholestase est l'élévation de taux des phosphatases alcalines à des taux atteignant des valeurs deux à cinq fois la normale [7].

Les gammas glutamyl transférases (GGT) (Tableau IV)

Les résultats oscillaient entre 9 et 12 UI/l avec des variations significatives tout le long de l'expérimentation.

L'activité des GGT chute les deux premières semaines de 8 % en moyenne puis, augmentent dans une proportion de 10 %.

Les analyses de la distribution de l'activité des GGT durant l'expérimentation révèle que les variations concernent tous les lots.

L'activité de cette enzyme d'origine membranaire augmenterait dans la plupart des troubles hépatiques selon ROUSSELET (1986) [11].

L'enzyme n'est donc pas spécifique des perturbations hépatiques.

De plus, chez le rat, l'activité normale quasi nulle de cette enzyme serait facilement induite par les toxiques.

Selon DORE (1994), ces toxiques qui se comporteraient dans ces cas comme des agents inflammatoires, signeraient une hépatite médicamenteuse [7].

Ces affirmations corroborent nos résultats qui orientent vers hépatite corrélée à l'administration de latex de *C. procera*.

Les aminotransférases (TGO / TGP) (Tableaux V et VI)

L'activité des transaminases se situait entre 81 et 150 UI/l pour les TGO et entre 38 et 82 UI/l pour les TGP. Les variations observées étaient significatives dès la deuxième semaine de médication. (Tableau III et IV). Elles varient de 40 % en moyenne pour les TGO et 70 % en moyenne pour les TGP.

Ces variations pourraient traduire une agression voire une fragilisation de la membrane des hépatocytes par le latex de *C. procera* (DORE, 1994) [7].

L'augmentation de ces enzymes bien que pouvant orienter vers une cytolyse hépatocytaire d'origine toxique doit tenir compte du mode de prélèvement sanguin, traumatisant pour l'animal.

Il serait ainsi probable qu'un processus inflammatoire ait été enclenché avec pour corollaire une atteinte hépatique comme l'a souligné ROUSSELET (1986). Ces conclusions confirmeraient ainsi l'augmentation de l'activité des GGT [11].

En effet, le foie est vulnérable étant donné sa proximité avec l'apport sanguin du tractus digestif et son rôle de biotransformation et d'excrétion biliaire (REJAVILLE, 1979) [8].

3 - Les explorations du fonctionnement rénal

L'urémie (Tableau VII)

Les valeurs de l'urémie au cours de l'expérimentation oscillaient entre 4 et 6 mmol/l. Elles ne présentaient pas de perturbations significatives.

La littérature nous enseigne que la toxicité rénale peut être réversible ; le rein ayant un pouvoir de compensateur très important (une atteinte rénale peut passer inaperçue parce que déjà compensée si l'examen n'est pas réalisé au début du traitement) (DORE, 1994 ; FREJAVILLE, 1979 ; ROUSSELET, 1986) [7, 8, 11].

De plus l'urée est sensible à l'alimentation ; la formation de l'urée dans le foie, sa concentration dans le sang puis son élimination par le rein est proportionnelle à la quantité de protéines ingérées.

En définitive, les doses de latex utilisées ne devraient pas avoir d'action sur le métabolisme de l'urée.

VANDER et al. (1989) indiquaient que l'urée était une molécule capable de subir une réabsorption partielle au niveau des tubules rénaux vers le sang dans une forte proportion de 40 % après avoir été excrétée au niveau des glomérules dans les urines [14].

La créatininémie (Tableau VIII)

Les concentrations de créatinine oscillaient entre 35 et 50 $\mu\text{mol/l}$.

Au cours de la médication la créatininémie augmentait dans le sang des animaux. Elle ne serait alors pas suffisamment excrétée dans les urines.

Les perturbations deviennent importantes à partir de S3 ($p < 0,02$) (Tableau V). Elles atteignent 11 % en moyenne à S4.

Il y aurait un effet significatif du temps d'exposition du produit administrée sur la concentration sanguine de la créatinine

Selon DORE (1994), la créatininémie qui est exclusivement liée à la filtration glomérulaire est un témoin plus fidèle d'une insuffisance rénale que l'élévation du taux de l'urée sérique [7].

Ces informations indiquent que le latex de *C. procera* pourrait entraîner dans le temps, une perturbation de cette filtration glomérulaire.

Elles pourraient orienter vers une insuffisance rénale aigue si elles sont associées à des perturbations du bilan ioniques (ROUSSELET, 1986) [11].

Il faudrait cependant remarquer comme DORE (1994) que la créatinine n'augmenterait alors de façon significative, dans le sérum, que lorsque le taux de filtration glomérulaire serait réduit au moins de moitié [7].

Au total, les désordres observés après administration du latex de *C. procera* aux animaux ont concernés des variations de l'activité des enzymes hépatiques et de la créatinémie, paramètres biochimiques impliqués dans le suivi du fonctionnement des organes d'élimination (foie et rein).

Les analyses des variations qui découlent de ces perturbations semblent mineures.

Les variations ont certainement été compensées par l'organisme des animaux durant l'expérimentation puisqu'elles n'ont pas entraîné la mort systématique de tous les animaux traités.

CONCLUSION

La réalisation et la surveillance des tests de toxicité sont les meilleures méthodes d'investigations pour apprécier la le caractère nocif d'une médication.

A long terme, l'administration du latex de la plante, bien qu'ayant entraînée des modifications biochimiques, surtout dans les bilans enzymatiques et, au niveau de la créatinémie, n'a montré aucun désordre majeur lié à sa présence, dans l'organisme, puis à son élimination de celui-ci.

Le fonctionnement hépatique aussi bien que le fonctionnement rénal des rats après administration réitérée du latex de la plante demeure normal.

Le latex de *C. procera* serait donc bien toléré par l'organisme du rat OFA.

Ces résultats infirment le caractère nocif communément attribué à cette plante de la pharmacopée traditionnelle

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ABAYOMI SOFOWORA (1996), Plantes Médicales et Médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala, Nigéria 375 p.
- 2 - ADJANOHOUN E. J. (1990), Etat d'évolution de l'ethnopharmacopée africaine. Rev. Trad. Pharm., T4, n° 1, pp 59 - 63
- 3 - ADJANOHOUN E. J., AKE ASSI L. (1979), Contribution au recensement des plantes médicinales de Côte d'Ivoire. C.R.E.S. UNCI Centre National de Floristique, 358 p.
- 4 - AKE ASSI L. et GUINKO S. (1991), Plantes utilisées dans la médecine traditionnelle en Afrique de l'ouest. Roche-Basel : Switzerland 151 p.

- 5 - ANONYME (1991), Biochimie clinique, hémostase. bioMérieux, 296 p.
- 6 - DIABATE ABDOULAYE (1998), Folie et pharmacopée traditionnelle africaine : Approche d'une évaluation de l'activité Psychotrope de quelques plantes en rapport avec différentes voies d'administration. Thèse de doctorat en pharmacie Abidjan 134 p.
- 7 - DENIS DORE (1994), Biochimie clinique Maloine 878 p.
- 8 - FREJAVILLE J. P.; BOURDON R. (1979), Toxicologie clinique et analytique 2^e édition. Flammarion Médecine Sciences 437p.
- 9 - L'EL BADWI; SAMIA M.A.; ADAM S.E.; SHIGIDI M.T. (1989), Studies on laticiferous pants: toxic effects in goats of Calotropis procera latex given by different routes of administration. Dtsch Tierarztl Wochenschr, T.105, n°11, pp 425 - 7.
- 10 - LAROCHE M. J. (1986), Les animaux de laboratoires in l'expertise toxicologique des médicaments. Masson pp. 39-109.
- 11 - ROUSSELET F. (1986). Les Apports des explorations biochimiques et hématologiques à l'expertise toxicologique in l'expertise toxicologique des médicaments. Masson pp. 195-298.
- 12 - SESS E. D. (2005). TP et TD de biochimie médicale. Fascicule 2^e Année de médecine 65 p.
- 13 - TSAKALA T.M. ; PENGE O. ; TONAL. ; KENGMENE T.(2001), Essai de mise en forme pharmaceutique d'un extrait de Syzgium guineense (Wild). Revue Med., Pharm. Afr. n°15, pp. 69 - 76.
- 14 - VANDER A. J.; SHERMAN J. H.; LUCIANO D. S. (1989). Physiologie humaine. 2^e édition Mc Graw HillQuebec - Canada ; 801 p.
- 15 - ZIRIHI G. N. (2006), Etudes botanique, pharmacologique et phytochimique de quelques plantes médicinales anti-paludiques et/ou immunogènes utilisées chez les Bétés du Département d'Issia, dans l'ouest de la Côte d'Ivoire. Thèse d'Etat ès science Abidjan 181 p.