

Toxicité subaigüe de *Pteleopsis suberosa* Engl. & Diels (Combretaceae) : effet de l'heure d'administration chez la Souris

Passimna PISSANG*, Tchadjobo TCHACONDO, Yao Patrick HOEKOU, Issaka MAMAN, Stephane EFFOE et Amégninou AGBAN

Ecole Supérieure des Techniques Biologiques et Alimentaires (ESTBA), Université de Lomé, Togo
Laboratoire des Sciences Biomédicales, Alimentaires et de Santé Environnementale (LaSBASE), Université de Lomé, Togo

* Correspondance, courriel : anicet08gloria12@gmail.com

Résumé

Le but de ce travail est de déterminer la variation circadienne de l'effet de l'extrait hydroéthanolique de *Pteleopsis suberosa* chez les souris mâles *albinos Swiss*. Trois stades circadiens d'injection (8, 14 et 20 heures locales) étaient considérés. A chaque stade, 2 lots de 6 souris mâles témoin et traité, reçoivent pendant 15 jours, une injection quotidienne par voie *ip*, de l'eau distillée et d'extrait de *P. suberosa* (500 mg/kg) respectivement. Les résultats montrent une baisse significative du taux de croissance des souris traitées comparées aux témoins; et qui est maximale quand l'injection a lieu à 8h et à 14h. L'examen des amplitudes montre que le pourcentage de perte de poids corporel des souris varie selon l'heure d'injection et atteint son pic à 14 h (131,03 %). De même, on note une augmentation très significative du poids relatif des poumons des souris traitées. L'évaluation du pourcentage de gain de poids des poumons montre que l'effet toxique atteint son maximum quand l'extrait est administré aux animaux à 8 h et à 20 h. L'effet toxique observé sur certains organes, varie selon le moment d'administration et atteint son maximum quand les animaux sont traités en phase de repos diurne. Le moment de tolérance optimale se situe donc en phase d'activité nocturne des souris.

Mots-clés : *toxicité subaigüe, Pteleopsis suberosa, chronotoxicité, tradithérapie.*

Abstract

Subacute toxicity of *Pteleopsis suberosa* Engl. & Diels : effect of time administration at the Mouse

The aim of this work is to determine the circadian variation in the effect of the hydroethanolic extract of *Pteleopsis suberosa* in male *Swiss Albino* mice. Three circadian injection stages (8, 14 and 20 hours local) were considered. At each stage, 2 batches of 6 male control and treated mice receive, for 15 days, a daily injection *ip*, distilled water and extract of *Pteleopsis suberosa* (500 mg / kg) respectively. The results show a significant decrease in the growth rate of the treated mice compared to the controls; and which is maximum when the injection takes place with 8 am and 14 pm. Examination of the amplitudes shows that the percentage of body weight loss of the mice varies according to the time of injection and reaches its peak at 14 pm (131.03 %). Similarly, there is a very significant increase in the relative weight of the lungs of treated mice. The evaluation

of the weight gain percentage of the lungs shows that the toxic effect reaches its maximum when the extract is administered to animals at 8 am and 8 pm. The toxic effect observed on certain organs, varies according to the time of administration and reaches its maximum when the animals are treated during the daytime rest period. The toxic effect observed on certain organs, varies according to the time of administration and reaches its maximum when the animals are treated during the daytime rest period. The optimal moment of tolerance is thus in phase of nocturnal activity of the mice. The optimal moment of tolerance is thus in phase of nocturnal activity of the mice.

Keywords : *subacute toxicity, Pteleopsis suberosa, chronotoxicity, traditherapy.*

1. Introduction

Un certain nombre de propriétés médicales notamment antihelminthiques, antiradicalaires, anti-inflammatoires ou antimicrobiennes caractérise les plantes médicinales. Ces propriétés sont souvent en relation avec les concentrations et les types de composés actifs que renferment ces plantes [1]. Ces composés de nature chimiques, peuvent parfois être source d'effets indésirables ou même toxiques [2]. C'est en effet, l'une des plus grosses difficultés du médecin traditionnel africain : la maîtrise des effets indésirables ou toxiques des plantes utilisées pour le traitement. Evaluer le pouvoir toxique des plantes médicinales aurait donc un intérêt considérable pour une utilisation rationnelle des plantes à usages thérapeutiques. En effet, cela permettrait entre autres, de situer les limites de tolérance de la plante ou encore de définir les modes d'administration et les précautions à observer en cas de non intégrité au niveau des organes [2]. D'ailleurs, dans la médecine moderne, les essais de sélection de nouvelles molécules thérapeutiques issues des plantes, sont très souvent accompagnés d'essais de toxicité [2]. Cependant, en tradithérapie, de nombreuses plantes sont utilisées avec très peu de considérations toxicologiques [3]. C'est effectivement le cas de *P. suberosa*; une plante très prisée dans la médecine traditionnelle pour le traitement de nombreuses maladies [3]. Dans la littérature, très peu de données sur la toxicité de cette plante existent. Les rares données sur la toxicité trouvées, estiment la DL₅₀ de *P. suberosa* supérieure à 4000 g/kg [4]. Mais pour une meilleure maîtrise de la toxicité, on estime qu'en plus des essais de toxicité létale, les essais de toxicité par administration répétée doivent être entrepris pour les études de toxicité d'une substance. Ces essais prennent une plus grande importance surtout pour des produits à usage clinique ou thérapeutique [5]. Tout ceci devrait être complété par les considérations temporelles, c'est à dire le moment d'exposition des sujets aux agents toxiques permettant de déterminer les heures optimales de tolérances pour un usage médical sans danger [6]. En effet plusieurs auteurs ont montré que les effets toxiques de la plupart des substances, dépendent non seulement de l'état physiologique de l'animal exposé ou de la durée d'exposition, mais aussi du moment d'exposition [7]. De même, l'activité de certaines transsulfurases supposées jouer un rôle important dans les mécanismes de détoxication varierait selon l'heure de mesure [8]. Ainsi, ce travail a été entrepris dans le but d'évaluer la toxicité subaiguë de l'extrait hydroéthanolique de *P. suberosa*; puis de déterminer les heures optimales de tolérance chez la souris.

2. Matériel et méthodes

2-1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué des écorces de tronc de *Pteleopsis suberosa*. Cette plante a été récoltée en Avril 2014 après une enquête ethnobotanique dans la région centrale du Togo. Elle a été identifiée et confirmée au Laboratoire de Botanique et d'Ecologie Végétale de la Faculté des Sciences de l'Université de Lomé.

2-2. Model animal

Des souris mâles *albinos Swiss* (SIPHAT, Tunisie), âgées de 6 à 8 semaines, ont été choisies et placées dans des cages en plastique par groupe de 6 par cage. Les animaux ont été synchronisés par un cycle de lumière/obscurité L/D: 12/12 pendant 3 semaines. La phase lumineuse débute à 7h locale ; l'eau et les aliments sont laissées *ad-libitum*. L'état synchrone des souris est contrôlé avant chaque manipulation par la mesure de la température rectale [9]. La température ($23 \pm 2^\circ \text{C}$) et l'humidité ($65 \pm 10 \%$) de la salle sont régulièrement contrôlées.

2-3. Méthodes

2-3-1. Préparation des extraits

Des écorces de tronc fraîches de *Pteleopsis suberosa* ont été lavées à l'eau de robinet, découpées puis séchées à la température du laboratoire. Après séchage, ces organes ont été broyés en poudre fine. Les poudres ont été ensuite macérées dans un mélange de 30 % eau et 70 % de solvant organique (éthanol) sous agitation magnétique pendant 48 heures [10]. On obtient ainsi un extrait hydroéthanolique prêt pour le traitement des animaux. Les solutions d'administration sont préparées en dissolvant cet extrait dans de l'eau distillée.

2-3-2. Toxicité subaiguë et chronotoxicité

- *Animaux et traitement*

Trois stades circadiens d'administration (8, 14 et 20 heures locales) ont été considérés. A chaque stade, 2 lots de 6 souris mâles témoin et traité reçoivent pendant 15 jours, une administration par voie intra péritonéale (ip) quotidienne de l'eau distillée et d'extrait de *P. suberosa* (500 mg/kg) respectivement. Le choix de cette dose d'extrait pour cette étude en subaiguë, est dicté par le fait qu'elle soit au moins le dixième de la DL_{50} lue dans la littérature [4]. Au seizième jour, les souris sont sacrifiées, puis leur foie, poumon et rein sont prélevés et pesés. Les indices de toxicité considérés sont l'évolution de la croissance générale et le poids relatif des organes cibles, des souris traitées, évalués par rapport aux témoins [11, 12]. La variation du poids étant un des critères les plus fiables de la toxicité globale [6]. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm Ecart type. La différence est considérée significative lorsque $p < 0,05$ en considérant le test Anova et le test d'égalité des espérances.

3. Résultats et discussion

3-1. Effet d'un traitement subaigu de l'extrait de *P. suberosa* sur la croissance générale des souris

3-1-1. Effet d'un traitement subaigu toutes heures confondues de l'extrait de *P. suberosa* (500 mg/Kg) sur la croissance générale des souris

La moyenne des gains ou pertes de poids corporel par 100 g de pc, des trois stades circadiens d'administration, a été considérée comme indice. L'effet toxique de l'extrait, pour toutes heures confondues, est représenté dans la *Figure 1*.

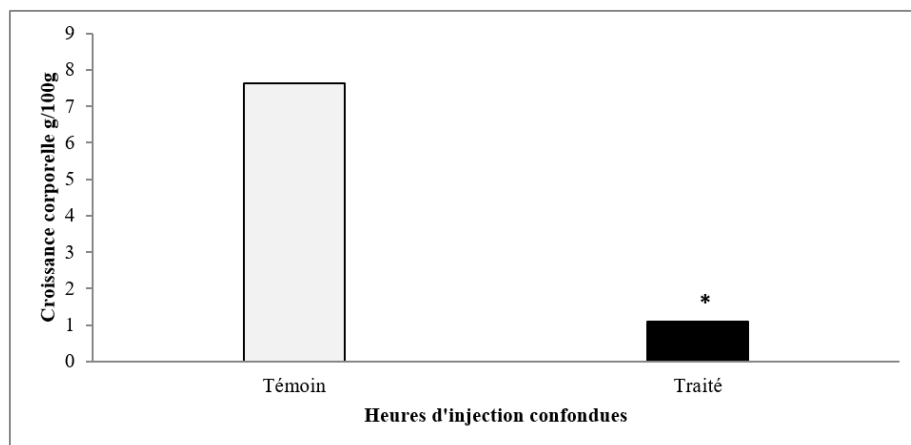


Figure 1 : Effet toxique toute heures confondue d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose de 500 mg/kg de pc sur la croissance générale des souris (* $p < 0,05$)

Nos résultats montrent une diminution significative ($p < 0,01$), toutes heures confondues, du taux de croissance des souris traitées pendant 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* comparées aux témoins (**Figure 1**). L'extrait peut être donc considéré globalement comme ayant un effet nocif sur certains facteurs de croissances des souris. Toutefois selon la littérature, l'heure d'administration peut être un facteur important capable de modifier l'effet toxique d'un médicament [13, 14].

3-1-2. Effet d'un traitement subaigu heure par heure d'administration de l'extrait de *P. suberosa* (500 mg/Kg) sur la croissance générale de la Souris

Le résultat du traitement subaigu, stade circadien par stade circadien, de l'extrait de *P. suberosa* sur la croissance générale de la *Souris* est représenté dans la **Figure 2**.

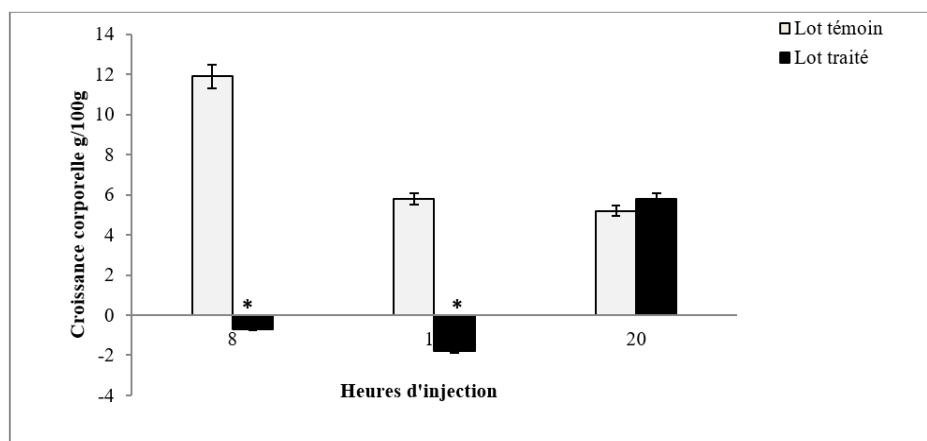


Figure 2 : Effet heure par heure d'administration, d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose de 500 mg/kg de pc sur la croissance générale des souris (* $p < 0,05$)

La **Figure 2** montre que la baisse de croissance observée dans la **Figure 1**, varie selon l'heure d'administration. Un aperçu général des résultats (**Figure 2**) révèle une baisse significative ($p < 0,01$) du taux de croissance générale des souris traitées par l'extrait de *P. suberosa* aux stades 8 h et à 14 h ; avec des pourcentages de perte de poids variables selon l'heure d'administration. Par contre aucun effet toxique significatif n'est observé chez les animaux traités à 20 h.

La perte pondérale est un indice de toxicité d'un médicament par excellence [6]. L'aspect chronobiologique a permis de constater que les pertes de poids ne sont pas les mêmes d'une heure à l'autre. Ceci a été observé pour plusieurs substances médicales [15, 17]. Mais l'amplitude de cette baisse reste à évaluer.

3-1-3. Variation du pourcentage de perte de poids corporel induit par l'extrait de *P. suberosa* en fonction de l'heure d'administration

L'évolution du pourcentage de perte de poids corporel des souris est représenté par la variation d'amplitudes des effets (**Figure 3**).

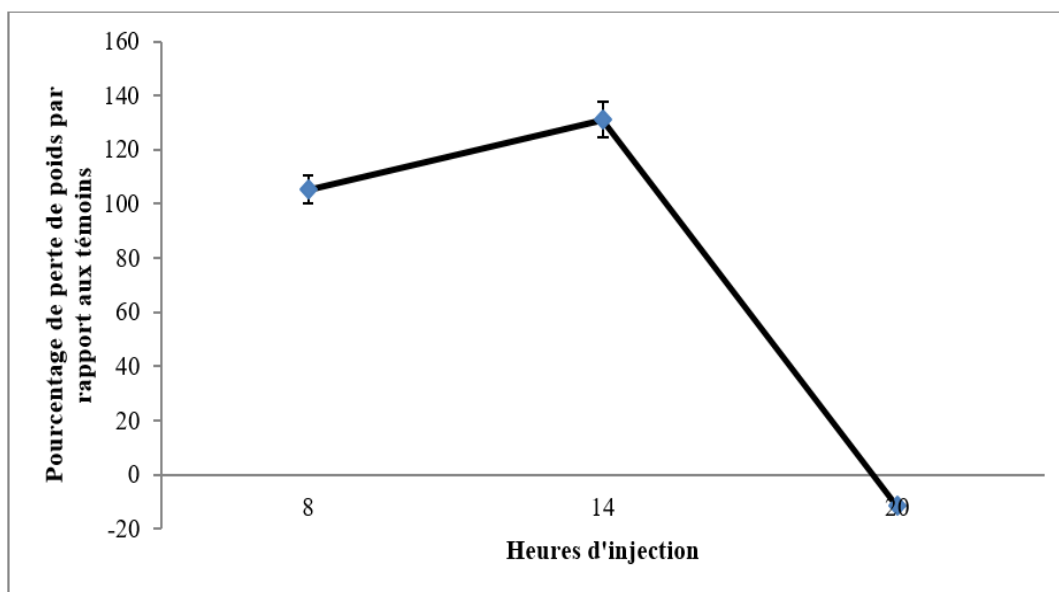


Figure 3 : Chronogramme de l'effet d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose 500 mg/kg sur la croissance générale des souris

La **Figure 3** montre que l'amplitude du pourcentage de perte de poids corporel des souris varie selon l'heure d'administration. Elle est maximale quand l'extrait de *P. suberosa* est administré à 14 h (131,03 %) et minimale lorsque le traitement a lieu à 20 h. C'est dire que le pic des effets toxiques se retrouve en phase de repos des animaux, et le creux 12 heures plus tard. Ce qui suggère un rythme circadien de la toxicité des extraits chez la souris [17, 18]. La perte significative du poids des animaux induit par l'extrait de *P. suberosa* pourrait être liée à un manque d'appétit, et qui aurait pour conséquence une diminution de leur consommation de nourriture [8].

3-2. Effet d'un traitement subaigu de l'extrait de *P. suberosa* sur le poids relatif du foie de la Souris

3-2-1. Effet d'un traitement subaigu toutes heures confondues de l'extrait de *P. suberosa* (500 mg/Kg) sur le poids du foie de la souris

L'effet toxique toutes heures confondues de l'extrait sur le poids relatif du foie est représenté dans la **Figure 4**.

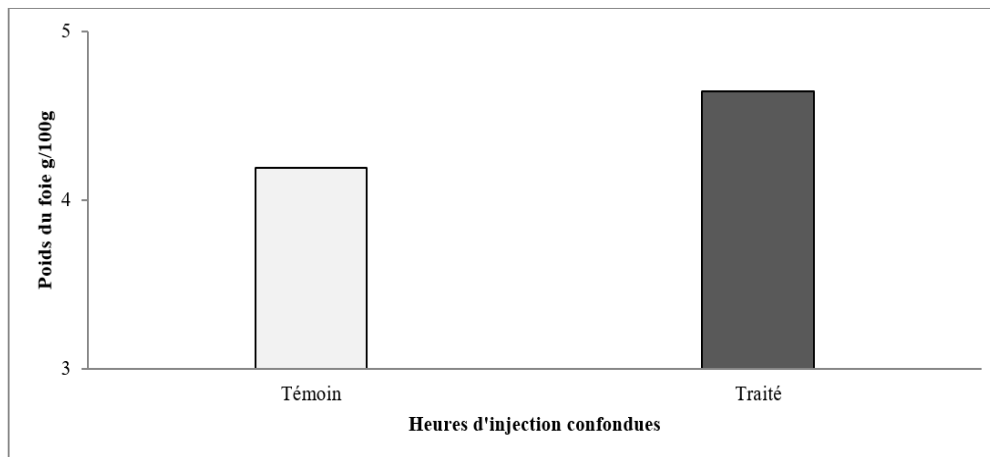


Figure 4 : Effet toxique toutes heures confondues d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose de 500 mg/kg de pc sur le poids relatif du foie ($p < 0,05$)

La **Figure 4** montre une augmentation non significative, toutes heures confondues, du poids relatif des souris traitées pendant 15 jours par l'extrait de *P. suberosa*. L'extrait peut être donc considéré globalement comme n'ayant aucun effet toxique sur le foie des souris. Toutefois selon la littérature, l'heure d'administration peut être un facteur important capable de modifier l'effet toxique d'un médicament [16, 17].

3-2-2. Effet d'un traitement subaigu heure par heure d'administration de l'extrait de *P. suberosa* (500mg/Kg) sur le poids du foie de la souris

Le résultat du traitement subaigu, stade circadien par stade circadien, de l'extrait de *P. suberosa* sur le poids du foie de la *Souris* est représenté par la **Figure 5**.

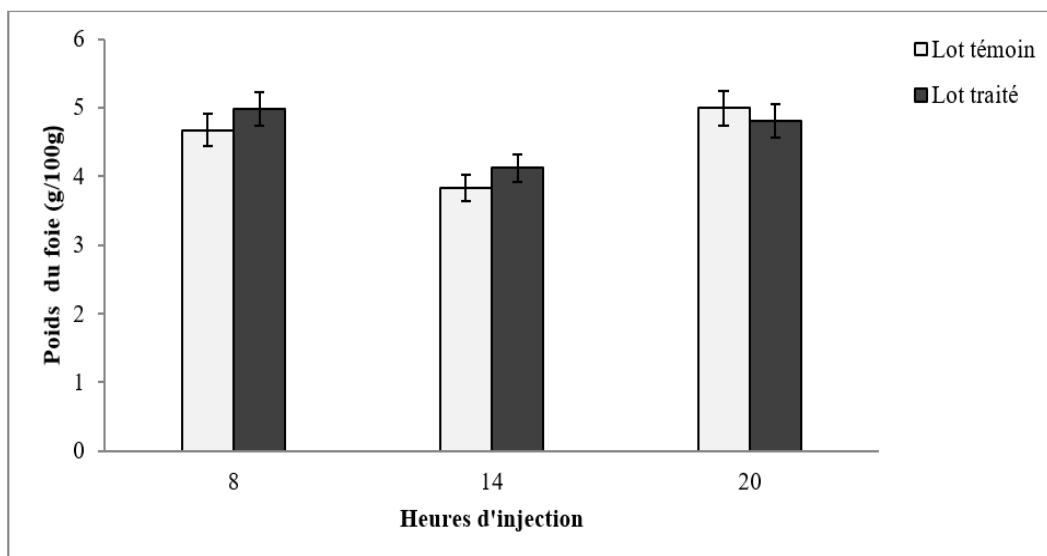


Figure 5 : Effet heure par heure d'administration, d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose de 500 mg/kg de pc sur le poids relatif du foie des souris (* $p < 0,05$)

Les résultats montrent une variation non significative du poids du foie des souris traitées comparées aux témoins et pour les trois stades circadiens considérés, confirmant ainsi, l'effet toutes heures confondues sur le foie.

3-2-3. Évolution du pourcentage de perte de poids hépatique induit par l'extrait de *P. suberosa* en fonction de l'heure d'administration

L'évolution du pourcentage de gain de poids hépatique des souris est représentée par la variation d'amplitudes des effets (**Figure 3**).

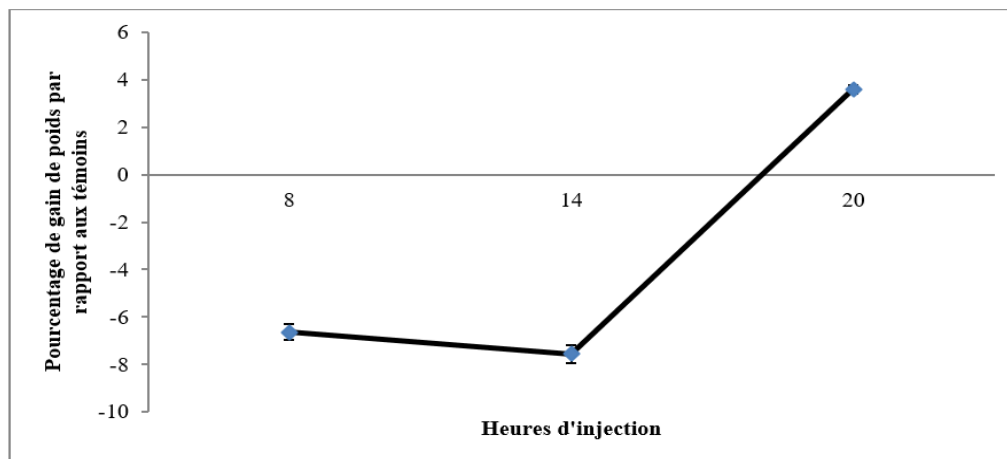


Figure 6 : Chronogramme de l'effet d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose 500 mg/kg sur le poids relatif du foie des souris

Le pourcentage de gain de poids du foie chez les souris atteint son maximum quand l'extrait est administré aux animaux à 8 h (- 6,64 %) avec une différence non significative. L'extrait n'aurait donc pas d'effet toxique significatif sur le poids relatif du foie des souris, ni en phase d'activité nocturne, ni en phase de repos diurne. Cela a été prouvé par d'autres auteurs [13].

3-3. Effet d'un traitement subaigu de l'extrait de *P. suberosa* sur le poids du poumon des souris

3-3-1. Effet d'un traitement subaigu toutes heures confondues de l'extrait de *P. suberosa* (500 mg/Kg) sur le poids du poumon de la souris

L'effet toxique toutes heures confondues, de l'administration de l'extrait de *P. suberosa* sur le poids relatif des poumons est illustré par la **Figure 7**.

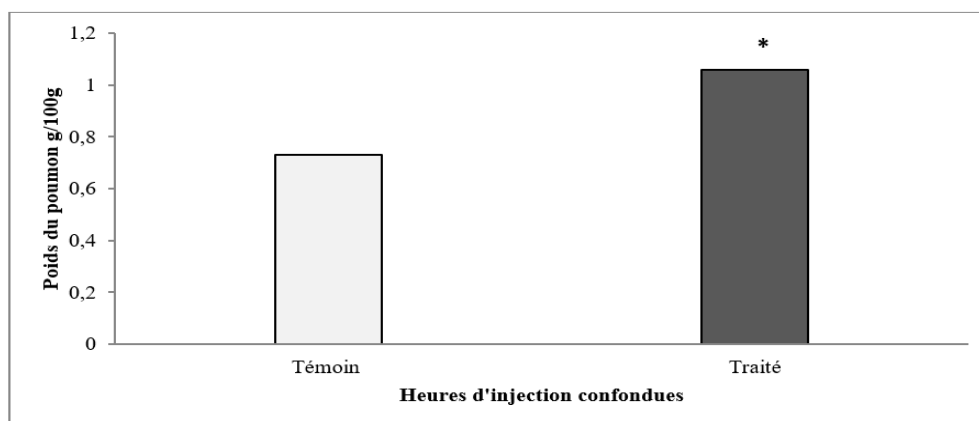


Figure 7 : Effet toxique toutes heures confondues d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de plante *P. suberosa* à la dose de 500 mg/kg de pc sur le poids relatif du poumon (* $p < 0,05$)

On note une augmentation significative ($p < 0,006$) toutes heures confondues du poids relatif des poumons des souris traitées comparées aux témoins (**Figure 7**). L'extrait peut être donc considéré globalement comme ayant un effet nocif sur le fonctionnement des poumons des souris. L'heure d'administration peut être un facteur important capable de modifier l'effet toxique d'un médicament [13, 14].

3-3-2. Effet d'un traitement subaigu heure par heure d'administration de l'extrait de *P. suberosa* (500mg/Kg) sur le poids du poumon de la Souris

Le résultat du traitement subaigu, stade circadien par stade circadien, de l'extrait de *P. suberosa* sur le poids des poumons de la souris est représenté par la **Figure 8**.

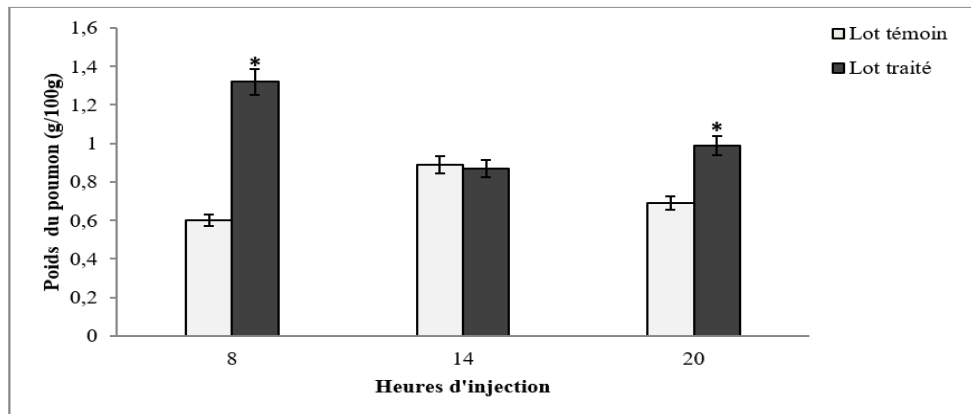


Figure 8 : Effet heure par heure d'administration, d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose de 500 mg/kg de pc sur le poids relatif des poumons de la souris (* $p < 0,05$)

L'analyse de la **Figure 8** montre une augmentation significative du poids des poumons des souris traitées par l'extrait de *P. suberosa* à 8 h et à 20 h. Toutefois, on note que l'amplitude de ce gain de poids varie selon l'heure d'injection [13, 14].

3-3-3. Évolution du pourcentage de perte de poids du poumon induit par l'extrait de *P. suberosa* en fonction de l'heure d'administration

La **Figure 9** montre l'évolution du pourcentage de perte de poids des poumons induit par l'extrait de *Pteleopsis s.*

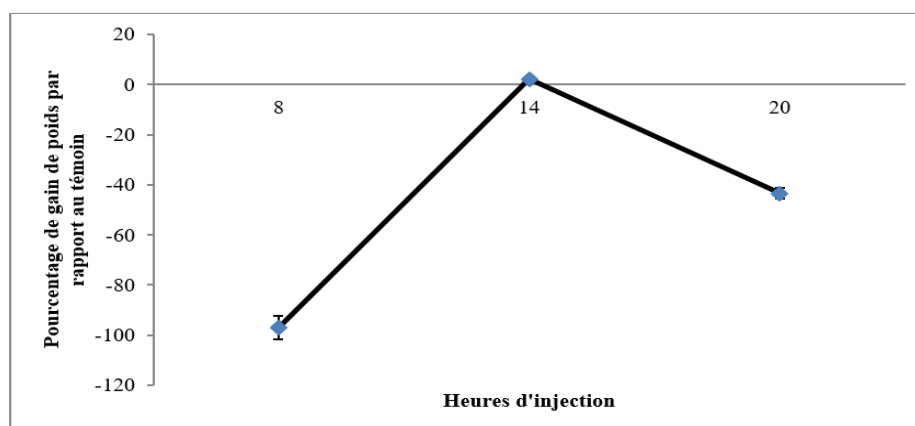


Figure 9 : Chronogramme de l'effet d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose 500 mg/kg sur le poids relatif des poumons des Souris

Le pourcentage de perte de poids des poumons est statistiquement significatif chez les souris et atteint son maximum quand l'extrait (500 mg/kg) est administré aux animaux à 8 h et à 20 h. Ceci suggère un rythme ultradien de la toxicité de cet extrait chez la souris avec deux pics pouvant être situés en début des phases de repos diurne et d'activité nocturne de la Souris [17, 18]. Ce gain de poids au niveau du poumon serait probablement lié à une action irritante de la substance (extrait de *Pteleopsis suberosa*) sur les bronches des souris traitées, conduisant à un œdème pulmonaire et/ou plus grave à un emphysème pulmonaire ou encore à un syndrome d'hypersensibilité non spécifique [19, 20]. Une coupe histologique de cet organe confirmerait ces résultats. En effet la toxicité de cet extrait semble suivre un rythme ultradien avec deux acrophases situées en début des phases lumineuses et obscures. Ce rythme a été observé dans le cas de nombreux autres médicaments [17].

3-4. Effet d'un traitement subaigu de l'extrait de *P. suberosa* sur le poids du rein des souris

3-4-1. Effet d'un traitement subaigu toutes heures confondues de l'extrait de *P. suberosa* (500 mg/Kg) sur le poids du rein de la souris

L'effet de l'administration toutes heures confondues, de l'extrait de *P. suberosa* sur le poids relatif des reins est illustré par la **Figure 10**.

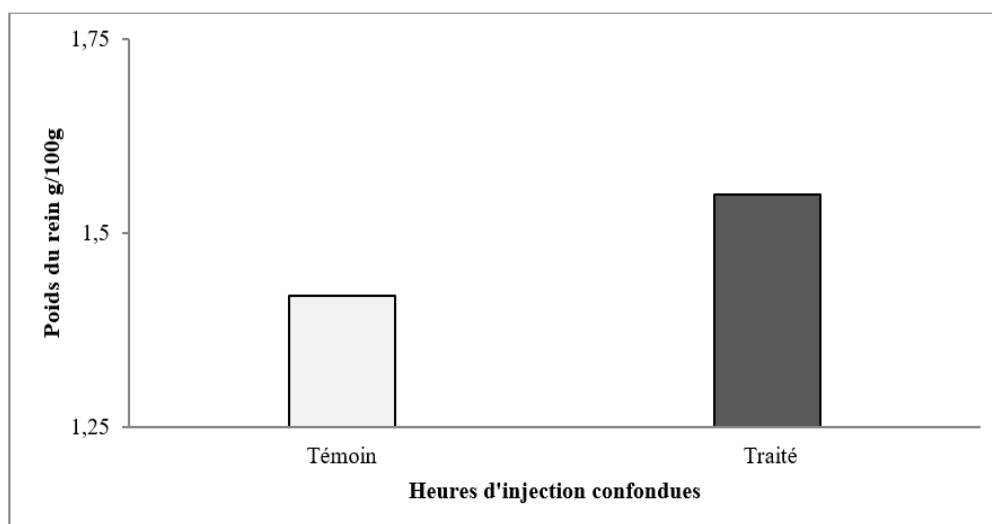


Figure 10 : Effet toxique toutes heures confondues d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de plante *P. suberosa* à la dose de 500 mg/kg de pc sur le poids relatif du rein ($p < 0,05$)

Les données sur la **Figure 10** indiquent une augmentation toutes heures confondues non significative du poids relatif des reins des souris traitées comparées aux témoins. L'extrait peut être donc considéré globalement comme n'ayant aucun effet toxique sur le fonctionnement des reins des souris. L'heure d'administration peut être un facteur important capable d'influencer l'effet toxique d'un médicament [13, 14]. On a ainsi, examiné cet effet toxique en tenant compte du moment d'administration du produit.

3-4-2. Effet d'un traitement subaigu heure par heure d'administration de l'extrait de *P. suberosa* (500 mg / Kg) sur le poids du rein de la Souris

L'influence de l'heure d'administration sur la toxicité rénale de l'extrait de *P. suberosa* a été évaluée et indiquée dans la **Figure 11**.

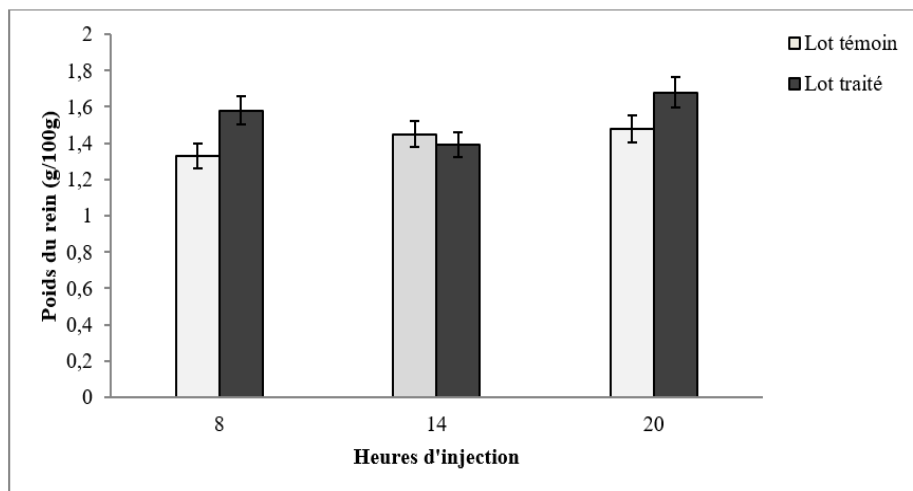


Figure 11 : Effet heure par heure d'administration, d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *Pteleopsis suberosa* à la dose de 500 mg/kg de pc sur le poids relatif du rein ($p < 0,05$)

Le résultat montre une augmentation du poids relatif des reins des souris traitées par l'extrait de *Pteleopsis s* à 8 h et à 20 h. Mais cette augmentation n'étant pas statistiquement significative, il est difficile de la comparer à celle observée au niveau des poumons. On peut penser d'une part que l'extrait n'a pas eu d'effet sur le poids du rein et d'autre part que l'heure d'administration n'aurait rien modifié [21, 22]. Toutefois nous avons essayé de mesurer le pourcentage de perte de poids afin de comparer les amplitudes entre 2 stades circadiens.

3-4-3. Évolution du pourcentage de perte de poids rénal induit par l'extrait de *P. suberosa* en fonction de l'heure d'administration

La **Figure 12** représente le pourcentage de perte de poids relatif des reins induite par l'extrait de *Pteleopsis suberosa*.

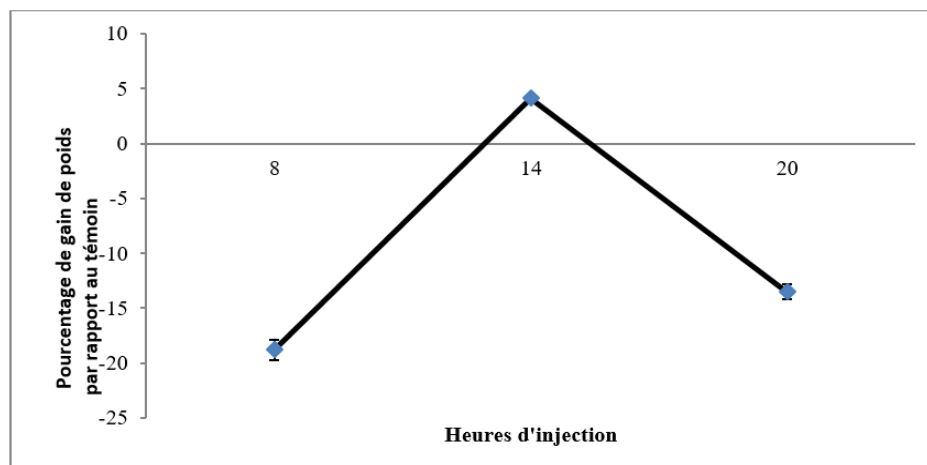


Figure 12 : Chronogramme de l'effet d'un traitement subaigu de 15 jours par l'extrait de *P. suberosa* à la dose 500 mg/kg sur le poids relatif du rein des souris

On note que les pics du pourcentage de perte de poids rénal se situent aux environs de 8 h et 20 h. Cet effet de l'extrait sur le rein est comparable à celui observé au niveau du poumon seulement l'extrait n'est pas

toxique sur le rein. Par ailleurs, l'extrait n'a presque pas d'effet sur le poids du rein et celui du foie. Le foie et le rein étant 2 organes importants de la détoxification [23 - 25], on peut penser que, la toxicité de cette plante serait faible, en témoigne sa DL₅₀ trouvée supérieure à 4000 mg/kg [4]. En général, cette plante en traitement subaigu, induit une variation du poids de certains organes des souris *Albinos Swiss*. Et cette variation semble suivre un rythme ultradien confirmé au niveau des poumons.

4. Conclusion

Cette étude montre qu'un traitement subaigu par l'extrait hydroéthanolique de *P. suberosa*, à la dose 500 mg/kg pc, induit une diminution de la croissance générale et une augmentation du poids relatif des poumons chez les souris traitées. Par ailleurs, l'effet toxique observé, varierait selon le moment d'administration et atteint son maximum quand les animaux étaient traités en phase de repos diurne. Le moment de tolérance optimale se situerait donc en phase d'activité nocturne des souris. Toutefois, des études chronotoxicologiques plus approfondies seraient nécessaires pour mieux expliquer les effets nocifs de cette plante afin d'optimiser son utilisation médical ou alimentaire.

Références

- [1] - M. TAHVILZADEH, M. HAJIMAHMOODI, T. TOLIYAT, M. KARIMI, R. RAHIMI M. HAJIMAHMOODI, "An evidence-based approach to medicinal plants for the treatment of sperm abnormalities in traditional Persian medicine". *Andrologia*, 48 (8) (2016) 860 - 79
- [2] - S. NAZARI, M. RAMESHRAD, H. HOSSEINZADEH, "Toxicological Effects of Glycyrrhiza glabra (Licorice)": *A Review. Phytother Res.*, 31 (11) (2017) 1635 - 1650
- [3] - SANDEEP, R. C MISRA, C. S. CHANOTIYA, P. MUKHOPADHYAY, S. GHOSH, "Oxidosqualene cyclase and CYP716 enzymes contribute to the triterpene structural diversity in the medicinal tree banaba". *New Phytol.*; 10.1111/nph, (2018) 15606
- [4] - A. VIALA, "Elément de toxicologie. Editions médicales internationales", (1998) 521 p.
- [5] - M. YAN, M. CHEN, F. ZHOU, D. CAI, H. BAI, P. WANG, H. LEI, Q. MA, "Separation and analysis of flavonoid chemical constituents in flowers of *Juglans regia* L. by ultra-high-performance liquid chromatography-hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry". *J Pharm Biomed Anal.*, 164 (2018) 734 - 741
- [6] - A. FUJIMURA, "Chronotherapy of hypertension. Nihon Rinsho. Nihon Rinsho", *Nihon Rinsho.*, 73 (11) (2015) 1846 - 50
- [7] - J. J. LUAN, Y. S ZHANG, X. Y LIU, Y.Q WANG, J. ZUO, J. G SONG, W. ZHANG, W. S. WANG, "Dosing-time contributes to chronotoxicity of clofarabine in mice via means other than pharmacokinetics". *Kaohsiung J Med Sci.*, 32 (5) (2016) 227 - 34
- [8] - T. TCHACONDO, M. BEN ATTIA, M. SANI, N. A. BOUGHATTAS, K. BOUZOUITA & M. SAKLY, "Rythme circadien et neurotoxicité du nitroprussiate de sodium (NPS) chez la Souris Influence de la privation alimentaire et de l'antidote thiosulfate de sodium". *Revue F.S.B.*, 1 (2002) 118 - 129
- [9] - A. REINBERG, "Les rythmes biologiques": Puf, Paris, 5^{ème} édition, (1989) 75 p.
- [10] - G. N. ZIRIHI, "Contribution au recensement, à l'identification et à la connaissance de quelques espèces végétales utilisées dans la médecine traditionnelle et la pharmacopée chez les Bété du Département d'Issia, Côte d'Ivoire". Thèse de Doctorat de 3^{ème} Cycle, Université d'Abidjan, F.A.S.T., (1991) 150 p.
- [11] - F. C. LU, "Toxicologie, données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque". Masson, (1992) 345 p.

- [12] - M. BOUNIAS, "Traité de toxicologie générale". *Edition Springer-Verloj*, France, (1999) 789 p.
- [13] - B. MILLET et G. MANACHERE, "Introduction à l'étude des rythmes biologiques". *Paris Université Biologie*, 2^{ème} édition, Vuibert, (1984) 87 p.
- [14] - K. K. TRUONG, M. T LAM, M. A. GRANDNER, C. S. SASSOON, A. MALHOTRA, "Timing Matters: Circadian Rhythm in Sepsis, Obstructive Lung Disease, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer ". *Ann Am Thorac Soc.*, 13 (7) (2016) 1144 - 54
- [15] - R. DALLMANN, A. OKYAR, F. LÉVI, "Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy". *Trends Mol Med.*, 22 (5) (2016) 430 - 445
- [16] - M. WROBEL, J. FRENDO et C. CANNELLA, "Seasonal Changes in the activity of rhodanese in frog (*Rana temporaria*) liver". *Comp. Biochem. Physiol.*, 103 (2) (1992) 469 - 472
- [17] - N. SOUAYED, M. CHENNOUFI, N. B. FREJ, A. CHAABANE, M. BEN-ATTIA, K. AOUAM, A. REINBERG, N. A. BOUGHATTAS, "Circadian variation of isoniazid pharmacokinetics in mice". *Biomed Pharmacother*, 84 (2016) 1150 - 1155
- [18] - N. SOUAYED, M. CHENNOUFI, F. BOUGHATTAS, Z. HAOUAS, K. MAAROUFI, A. MILED, M. BEN-ATTIA, K. AOUAM, A. REINBERG, N. A. BOUGHATTAS, "Circadian variation in murine hepatotoxicity to the antituberculosis agent «Isoniazide»". *Chronobiol Int.*, 32 (9) (2015) 1201 - 10
- [19] - G. LAPOINTE, "Notion de toxicologie". *Bibliothèque National du Québec*, (2) (2004) 38 - 8
- [20] - A. PARROT, A. GIBELIN, T. ISSOUFELY, "Toxicité pulmonaire des médicaments : ce que le réanimateur doit connaître". *Médecine Intensive Réanimation*, 27 (2017) 45 - 56
- [21] - A. N. BOUGHATTAS, "Etude expérimentale de mécanismes de neurotoxicité in vitro et de la chronotoxicité in vivo des complexes de platines utilisés en chimiothérapie anticancéreuse". Thèse de doctorat d'Etat, Université de Tunis. II, (1995) 157 p.
- [22] - K. SATO, F. CHATANI et T. ANDO, "Circadian rhythm in hypertensive effect of sodium nitroprussiate in rats and its relevance to sympathetic nervous activity". *Chronobiol. Int.*, 16 (1999) 171 - 183
- [23] - M. WROBEL et B. PAPLA, "Rhodanese activity and total sulfur content in frog and mouse liver". *Folia Histochem. Cytobiol.*, 38 (2000) 11 - 17
- [24] - R. B. DRAWBAUGH et T. C. MARRS, "Interspecies differences in rhodanese (thiosulfate sulfurtransferase, EC 2.8.1.1) activity in liver, Kidney and plasma". *Comp. Biochem. Physiol.*, 868 (1987) 307 - 310
- [25] - A. REINBERG et J. GHATA, "Les rythmes biologiques". Coll. " Que sais-je ". Paris, Puf., (1978) 127 p.