المجلة الجزائرية للمناطق الجافة
Journal Algérien des Régions Arides(JARA)
Algerian Journal of AridRegions
CRSTRA
Scientific and Technical Research Centre for Arid Areas

Research Paper

Contribution à l'évaluation de l'activité anticonvulsivante de la partie aérienne de *Lavandula stoechas L.* chez la souris

Contribution to the evaluation of the anticonvulsant activity of the aerial part of *Lavandula stoechas L.* in mice

M. Tababouchet[1], N. Mimoune[2-3], S. Slimani[1], M. Zaouani[2], H. Mimoune[4], M.H. Benaissa[5], R. Baazizi[2], R. Saidi[6], S. Souttou S[1], R. KAIDI[3]

1. Université des Sciences et de la Technologie *Houari Boumediene*, BabEzzouar, Alger. *Faculté* des Sciences Biologiques.
2. National high school of veterinary medicine, Algiers, Bab-Ezzouar, Algeria.
3. Institute of veterinary Sciences, LBRA, university of Blida 01, Algeria.
4.Thénia Hospital, surgery department, Algeria.
5.Scientific and Technical Research Center for Arid Areas, Biophysical Station, Touggourt, Algeria
6. Department of Agronomy,University of Amar Telidji-Laghouat.

Received: 16 January 2020 ; Accepted: 04 February 2020; Published: Februry 2020

Résumé

L'épilepsie est après les céphalées la pathologie neurologique la plus fréquemment rencontrée dans le monde. L'objectif de notre étude était la recherche de l'effet anticonvulsivant de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Lavandulastoechas L.* Cette activité a été évaluée chez des souris NMRI dont les crises convulsives ont été engendrées par une excitation chimique par l'isoniazide (INH), un antituberculeux qui perturbe la biosynthèse du GABA. Les résultats obtenus ont montré la présence d'un effet anticonvulsivant à des concentrations différentes (160 et 320 mg/kg). Cet effet n'a pas inhibé totalement les crises convulsives, mais il a augmenté le temps de latence qui était de 28 min après administration de l'isoniazide seul (37 min, 46 min pour les doses de 160 mg/kg et 320 mg/kg respectivement). De même, il a réduit le nombre de convulsions. Enfin, l'effet de l'extrait végétal vis- à-vis les convulsions épileptiques dépend de sa composition et des concentrations administrées. Pour cela, des études plus poussées avec des concentrations plus élevées de l'extrait aqueux sont à évaluer dans l'avenir.

Mots clés : *activité anticonvulsivante, extrait aqueux, Lavandulastoechas L., épilepsie.*

Abstract

Epilepsy is the most frequently encountered neurological pathology in the world after headache. The objective of our study was to evaluate the anticonvulsant effect of the aqueous extract of the aerial part of *Lavandulastoechas* L. This activity was tested in NMRI mice whose seizures were caused by chemical excitation by isoniazid (INH), a tuberculosis drug that disrupts the biosynthesis of GABA. The results obtained showed the presence of an anticonvulsant effect at different concentrations (160 and 320 mg / kg). This effect did not completely inhibit seizures, but it did increase the latency time which was 28 min after administration of isoniazid alone (37 min, 46 min for the doses of 160 mg / kg and 320 mg / kg respectively). Besides, it reduced the number of seizures. Finally, the effect of the plant extract on epileptic seizures depends on its composition and the concentrations administered. For this, further studies with higher concentrations of the aqueous extract are to be evaluated in the future.

Key words:*anticonvulsant activity, aqueous extract, Lavandulastoechas L., epilepsy.*

* *Corresponding author :**Nora MIMOUNE***
E-mail address: nora.mimoune@gmail.com

e-ISSN: 2676-2226, Published by: Scientific and Technical Research Centre for Arid Areas (CRSTRA)

1. Introduction

Depuis l'époque préhistorique, l'homme a eu recours aux plantes non seulement pour se nourrir, se vêtir, se parfumer, mais également pour se soigner contre les maladies. Les plantes médicinales aromatiques ont une longue histoire associée à l'évolution des civilisations. Partout dans le monde, l'histoire des peuples montre que ces plantes ont une place importante en médecine humaine et animale (Amartiet al.2011).

La phytothérapie est au sens étymologique « la thérapie par les plantes ». Elle utilise l'action des plantes médicinales et correspond au traitement des maladies par ces plantes sous différentes formes, à dose pondérale (Grunwald et Janivke 2006).

Elle dépend de la botanique qui se base sur des critères morphologiques et physiques de la partie utilisée (racine, les sommités fleuries, les graines et les fruits). Elle dépend aussi de la matière médicale ou de la pharmacognosie qui détermine les propriétés de la plante employée (Ernst et Pittler 2005).

L'Algérie, un pays du nord d'Afrique, connu par son climat (méditerranéen, semi-aride) et par la nature de ses sols, dispose d'une grande diversité floristique à laquelle s'ajoute une tradition séculaire d'utilisation traditionnelle des plantes aromatiques (Veesenmeyeret al. 2009,Amartiet al.2011), notamment la lavande stéchade. Cette dernière est utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle comme traitement pour diverses maladies du système nerveux central (Nadkarni 1982).

Dans notre pays, très peu d'études sont disponibles sur les activités neurologiques de *Lavandulastoechas L.* sur les différents modèles biologiques. De ce fait, l'objectif de notre travail était de de tester in vivo les propriétés anticonvulsivantes de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Lavandulastoechas L.* chez la souris à des doses différentes.

2. Matériel et méthodes

Notre étude réalisée au sein du laboratoire pédagogique de reproduction à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire (ENSV) a pour objectif de tester in vivo les propriétés anticonvulsivantesde l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Lavandulastoechas L.*

Pour se faire les étapes se déroulent comme suite :

- préparation de l'extrait aqueux de *Lavandulastoechas L.*au sein du laboratoire d'alimentation et analyses fourragères à l'ENSV.
- Afin de déterminer des crises convulsives épileptiformes chez les souris nous avons utilisé l'excitation chimique par l'INH, cet antituberculeux entraine à forte dose, des crises épileptiques.
- étude in vivo de l'activité anticonvulsivante de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Lavandulastoechas L.*

2.1. Extraction de la plante

2.1.1. Matériel végétal

L'identification botanique de la plante a été réalisée à l'aide d'un herbier au niveau de l'Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie (Herbier, ENSA).La collecte de la plante médicinale a été faite dans la wilaya de Bouira au niveau de deux régions : Mechadala et foret Elrrich au mois de mars 2019,la partie aérienne de la plante a été séchée à l'air libre dans un

endroit non humide, à l'abri de la lumière. La matière végétale a été ensuite broyée à l'aide d'un broyeurélectrique jusqu'à l'obtention d'une poudre.

2.1.2. Protocole de l'extraction

50g de poudre de *Lavandulastoechas L.* sont mises en agitation avec un barreau magnétique à 40°C avec 500ml d'eau distillée pendant 30 minutes (décoction) ensuite la solution a été filtrée à l'aide de tamis de différentes mailles (50µm, 100µm et 150 µm). Enfin, le filtrat a été mis dans une étuve à 45°C pendant une semaine jusqu'àévaporation.

2.1.3. Rendement de l'extraction pondérale (Carré, 1953)

$$R(\%) = M1/M0*100$$

R = Rendement de l'extrait aqueux en pourcentage.

M1 = Masse d'extrait récupéré exprimée en grammes.

M0= Masse du végétal (poudre) pour l'extraction exprimée en grammes.

2.2. Méthode expérimentale

2.2.1. Animaux

Nous avons utilisé des souris de type NMRI provenant de l'animalerie de l'institut pasteur de kouba (date d'arrivée au labo 02/mai/2019) et dont le poids varie entre 20 et 25g. Elles sont maintenues sous des conditions standards de température (22°C), de photopériode (12 lumière /12 obscurité) et nourries*ad-libitum* avec accès libre à l'eau de boisson. La litière utilisée est la sciure.

2.2.2. Traitement des animaux

- ✓ INH100mg.
- ✓ Diazépam 10mg.
- ✓ Eau distillée.
- ✓ Eau physiologique.

2.2.3. Estimation de la toxicité aigüe

L'évaluation de la toxicité aigüe de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Lavandulastoechas L.* a été établie selon le protocole de l'OCDE 2006 lignes directrices 425.

L'essai limite est réalisé sur des souris NMRI femelles (nous avons utilisé un lot qui comprend 6 souris) par l'administration orale de 2000 mg/kg de poids corporel de l'extrait aqueux *LavandulastoechasL.*en une dose unique. Les animaux sont maintenus à jeun la veille du test et mis en observation pendant une période de 14 jours, afin de déceler toute manifestation toxique éventuelle et la mortalité est reportée quotidiennement.

2.2.4. Estimation de l'activité anticonvulsivante

a. Protocole expérimental

Dans ce présent travail, 50 souris femelles dont le poids varie entre 20 et 25g sont traitées avec le produit à tester (l'extrait aqueux de *Lavandulastoechas L.*) ou le médicament de référence (diazépam 10mg/kg) par voie orale. L'INH 300 mg/kg leur est injecté par voie orale 1 h après l'administration du produit à tester ou le médicament de référence. L'apparition des crises tonico-cloniques et la mort sont enregistrées pendant les 2h qui suivent (SANOGO 2010).

Les animaux sont mis à jeun 24 h avant l'expérience, recevant de l'eau à volonté.

b. Préparation des produits

- Première étape : préparation de l'anticonvulsivant « extrait aqueux de *Lavandulastoechas L.* » :
  On a préparé deux solutions à différentes doses :
  - ✓ **Première solution** : On a dilué 160 mg d'extrait aqueux après l'avoir peser à l'aide d'une balance de précision dans 10ml d'eau distillée.
  - ✓ **Deuxième solution :** on a dilué 320 mg d'extrait aqueux dans 10 ml d'eau distillée
- Deuxième étape : préparation du convulsivant « INH » :
  On a dilué 3 comprimés de 100mg/kg (300 mg/kg) dans 25 ml d'eau distillée.

c. Constitution des lots

On a constitué 6 lots contenant chacun 6 souris mises dans des cages transparentes et qui sont identifiées par feutrage de 1 à 6 au niveau de leurs queues.

d. Administration des produits

- ✓ Lot 1: souris témoin sans aucune injection.
- ✓ Lot 2: souris témoin recevant l'eau physiologique par voie orale (0.5 ml par souris).
- ✓ Lot 3:les souris recevant de l'INH (300 mg/kg) dilué par voie orale sous un volume de 0.5 ml par souris à l'aide d'une sonde de gavage, le chronomètre est déclenchédès le début de l'administration.
- ✓ Lot 4 : Administration de l'extraitè 160mg/kg, préalablement dilué. Chaque souris reçoit 0.5 ml de solution par voie orale. Une heure après on leur a administré l'INHà 0.5 ml par voie orale.
- ✓ Lot 5 : Administration de l'extrait à 320 mg/kg, préalablement dilué. Chaque souris reçoit 0.5 ml de solution par voie orale. Une heure après on leur a administré l'INH à 0.5 ml par voie orale.
- ✓ Lot 6(témoin positif) : Administration du diazépam aux souris à une dose de 0.04ml par souris, une heure après on leur a administré le convulsivant.

e. Observations

Les observations ont porté sur le temps de latence, le nombre de convulsions, la durée des convulsions et les spasmes musculaires. Les souris sont observées individuellement pour une durée de60 min. les différentes réactions et types de convulsions et leurs durées ont été notés, les convulsions et les crises ont été comptées.

2.3. Analyses statistiques

Les résultats obtenus sont soumis au test statistique non paramétrique « Kruskal- Wallis » via le logiciel GraphPadPrism 6.La valeur P est fixée à 0.05.

3.Résultats

3.1. Rendement

Rendement de l'extraction pondérale était de : **R= 22.84%**

3.2. Estimation de la toxicité

Lot 1 : Au cours des 14 jours d'observation, les animaux n'ont montré aucun signe de toxicité ou de lésion cutanée. Nos résultats indiquent que la dose létale 50% (DL50) est supérieure à 2000 mg/kg de poids corporel. De ce fait, la dose administrée a été considérée comme peu ou pas toxique pour les souris.

3.3. Effet de l'administration de l'extrait aqueux de la *Lavandulastoechas L.* à différentes doses

Afin de déterminer l'effet anticonvulsivant de la *Lavandulastoechas L.*, nous avons évalué plusieurs paramètres tels que le temps de latence, nombre de crises, type de crises et le taux de mortalité.

3.3.1. Temps de latence

L'administration de l'INH a provoqué des crises convulsives dont le temps de latence est en moyenne de 28.5 minutes. Chez le lot traité avec l'extrait à 160 mg/kg nous avons remarqué qu'il y'a une augmentation non significative ($P<0.05$) de temps de latence, dont la moyenne est de 35 min, et significative pour le lot traité avec l'extrait à 320 mg/kg (figure 1).

A noter, absence de crises pour les lots témoins : témoins sans aucune administration, témoins avec l'eau physiologique et le lot traité avec du diazépam.

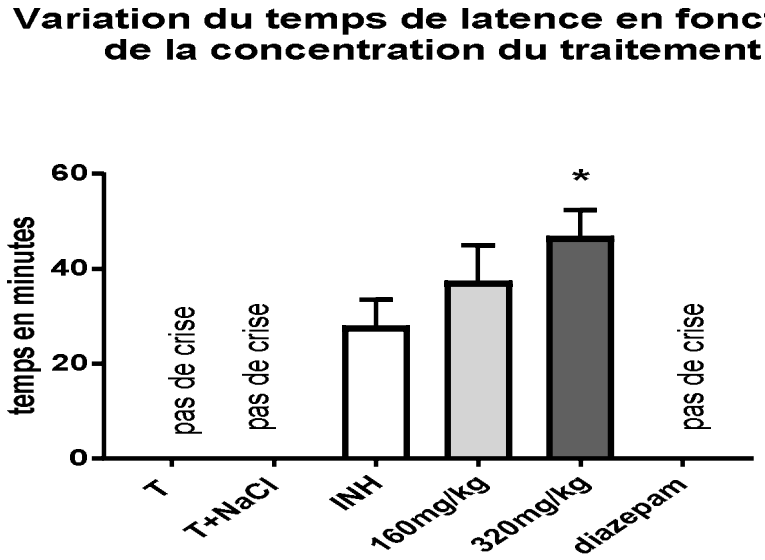

Figure 1. Variation du temps de latence en fonction de la concentration du traitement

3.3.2. Type de crises convulsives des différents lots

- **INH**

Chez le groupe de souris traitées à l'INH nous avons observé que toutes les convulsions (figure 2) étaient de type tonico-cloniques. Ces convulsions se sont déroulées en trois phases :

- ✓ Phase tonique (10 -20 secondes) : contraction de l'ensemble de la musculature squelettique d'abord en flexion puis en extension, accompagnée d'une abolition de la conscience, tachycardie, puis tétanisation des muscles.
- ✓ Phase clonique (30 secondes) : des secousses bilatérales brusques et intenses.
- ✓ Phase de stupeur (post-ictale) (quelques minutes) : relâchement musculaire complet, les membres se détendaient et l'animal est resté couché.

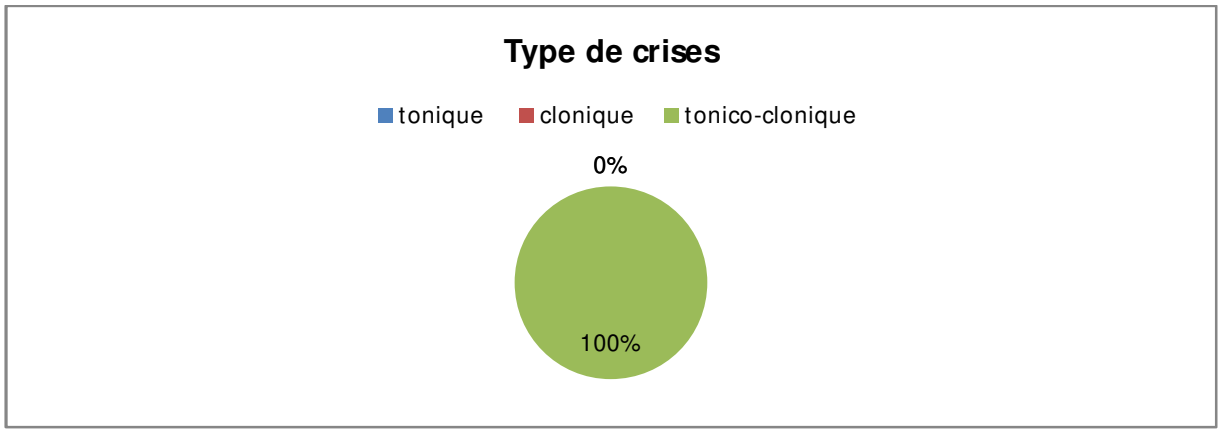

Figure 2.Type de crises du lot traité par l'INH seul.

- **Lot traité avec l'extrait à 160 mg/kg suivi de INH**

Nos résultats indiquent que chez le lot traité en amont par l'extrait 160 mg/kg, la plupart des crises observées étaient de type toniques (56% de crises), environ 18% de crises enregistrées étaient de type cloniques. Nos résultats indiquent un changement majeur dans la proportion de crises tonico-cloniques qui ne représente que 26% des crises contrairement au groupe INH ou elles représentaient 100% des crises (figure 3).

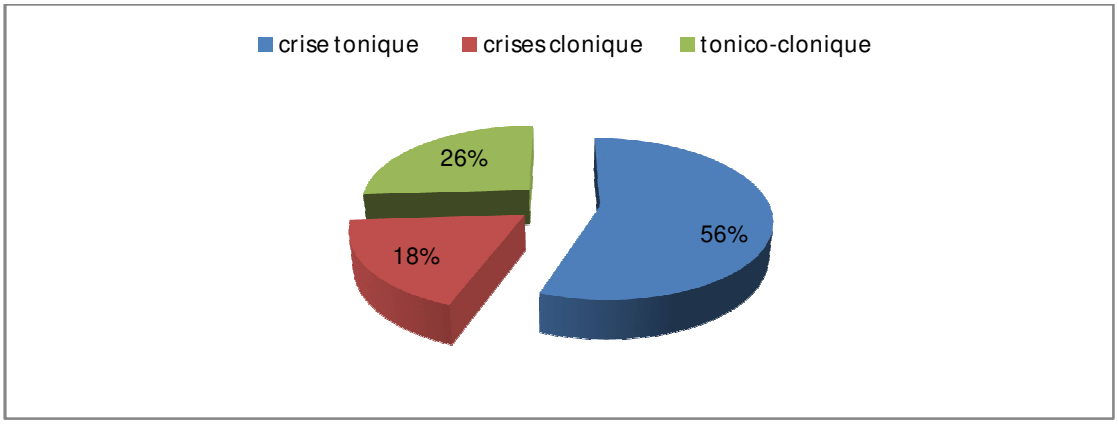

Figure 3. Type de crises chez les souris traitées par l'extrait à 160 mg/kg suivies de l'INH.

- **Lot traité avec l'extrait à 320 mg/kg suivi de l'INH**

Chez le lot traité par 320 mg/Kg d'extrait de *LavandulastoechasL*suivi de INH, nos résultats indiquent l'absence de crises chez environ le 1/3 des souris. La moitié des souris présentait une crise de type tonique (50%) et 17 % de crises tonico-cloniques (figure 4).

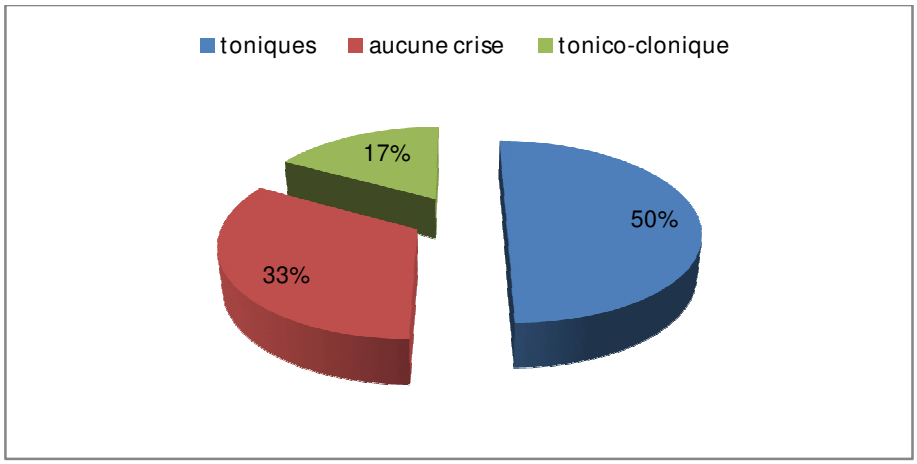

Figure 4. Type de crises chez les souris traitées par l'extrait à 320 mg/kg suivi de l'INH.

3.3.3. Nombre de crises convulsives des différents lots

L'administration de l'INH a provoqué l'apparition des crises convulsives qui sont d'environ 2 crises par souris , l'administration d'extrait à 160 mg/kg et 320 mg/kg n'a pas eu d'influence sur le nombre de crises, car il n'existe pas de différence significative entre l'INH et l'extrait traité à 160 mg/kg et 320 mg/kg($P>0.05$) (Figure 5).

Comme pour les deux lots témoins, chez le lot de diazépam aucune crise n'est enregistrée, et présente une différence significative avec le lot traité 160 mg/kg et une différence non significative avec le lot 320 mg/kg.

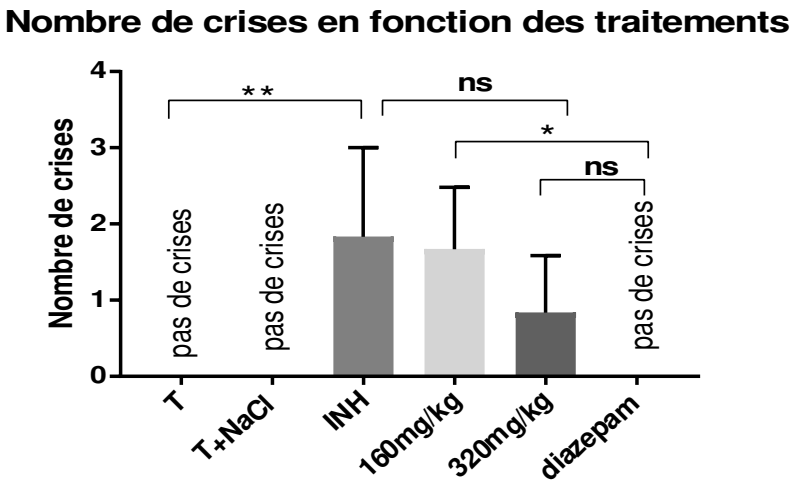

Figure 5. Nombre de crises en fonction du traitement.

3.3.4. Le taux de mortalité des différents lots

L'INH a provoqué un taux de mortalité de l'ordre de 100%. Ce taux a diminué de façon significative pour le lot traité avec l'extrait à 160 mg/kg et hautement significative pour le lot traité avec l'extrait à 320 mg/kg ($P<0.0001$). Les lots témoins et Diazépam quant à eux n'enregistrent aucun mort (figure 6, 7 et 8).

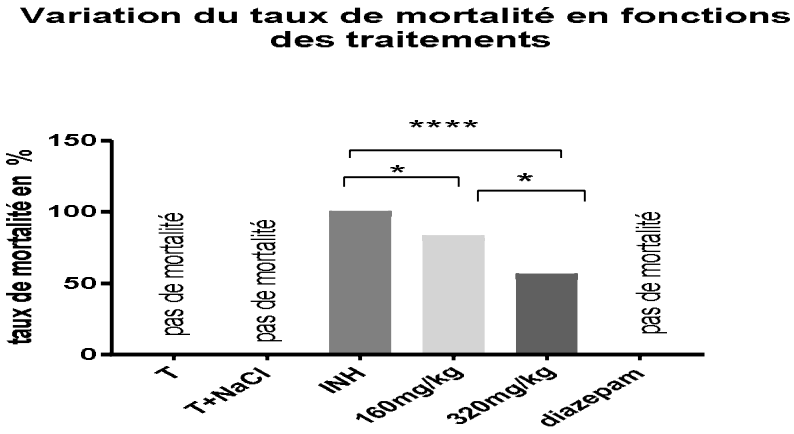

Figure 6. Variation du taux de mortalité en fonction du traitement.

Figure 7. Lot de l'extrait à 160 mg/kg

Figure 8. Lot de l'extrait à 320 mg/kg

3.4. Récapitulatif des résultats

Le tableau ci-dessous récapitule les observations (Tableau 1), nous avons constaté une augmentation du temps de latence pour les lots qui ont reçu des extraits de 160 mg/kg et 320 mg/kg par rapport au lot traité par INH seul (P<0.05). Nous avons aussi observé une diminution du pourcentage de mortalité des lots des extraits à 160 mg/kg et 320 mg/kg en comparaison avec le lot traité avec INH. Par ailleurs il est important de noter que chez le lot de souris traitées par le Diazépam suivi de INH les résultats sont semblables à ceux observés chez les lots témoins avec donc absence de crises et mortalité nulle.

Tableau 1. Résultats récapitulatifs des lots expérimentaux avec le nombre, le type de crises, temps de latence et le taux de mortalité pour chaque lot.

	Nombre de crises	Temps de latence	Type de crises			Nombre et % de mortalité	Pourcentage de protection%
			tonique s	cliniques	Tonico-cloniques		
Lot témoin sans aucune administration	Aucune crise	/	/	/	/	(0/6) 0%	/
Lot témoin eau physiologique	Aucune crise	/	/	/	/	(0/6) 0%	/
Lot de l'isoniazide	11 crises	28min	/	/	6	(6/6) 100%	0%
Lot de l'extrait aqueux à 160mg/kg	8 crises	37 min	3	1	2	(1/6) 83%	17%
Lot de l'extrait aqueux à 320mg/kg	5 crises et 2 souris n'ont pas subi de crises	46min	3	/	1	(2/6) 56%	44%
Lot témoin positif (diazépam)	Aucune crise	/	/	/	/	(0/6) 0%	100%
Valeurs du P		< 0.05				< 0.05	

4. Discussion

Cette présente étude a permis d'évaluer l'activité anticonvulsivante de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Lavandulastoechas L.* à de différentes doses dont la première est à 160 mg/kg et la deuxième est à 320 mg/kg chez la souris.

Les résultats de l'extraction par décoction de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Lavandulastoechas L.* ont donné un bon rendement qui était de 22,84% pour 50 g de poudre, ce résultat diffère de celui enregistré par Bachiriet al. (2016) qui ont obtenu un rendement de 15,3% pour 10 g de poudre. Ces derniers ont rapporté que le rendement de l'extraction varie en fonction de l'espèce végétale et de son contenu en métabolites de l'organe utilisé dans l'extraction, des conditions de séchage et de la nature du solvant utilisé dans l'extraction. De même, les résultats des extraits bruts de la partie aérienne des deux lavandes étudiées ont montré que les rendements les plus élevés étaient ceux obtenus par le mode d'extraction "infusion", notamment chez *Lavandulastoechas L.*

Dans cette présente étude, nous avons déterminé en premier lieu la toxicité aigüe par voie orale de l'extrait aqueux de *Lavandulastoechas L.* Selon les résultats obtenus,aucun signe de toxicité n'est apparu durant les 14 jours d'observation. L'administration orale de l'extrait à la dose de 2000 mg /kg du poids de l'animal n'a provoqué aucun cas de mortalité, donc la dose administrée a été considérée comme peu ou pas toxique pour les souris**.** En fait, la DL50% est supérieure à 2000 mg/kg. Cette dernière a été obtenue par l'essai limite de la méthode de « l'ajustement des doses » du protocole 425 de l'OCDE en 2006. Cette même méthode a été utilisée par Adeneye et Agbaje (2007).

Selon les systèmes de classification globalement harmonisés de l'OCDE (2001), notre extrait peut être classé dans la catégorie 4, cette catégorie regroupe les substances peu ou pas toxiques par voie orale.

Nous avons constaté que le lot traité par l'isoniazide a subi une mortalité de 100%. Les crises convulsives provoquées par l'isoniazide sont généralisées, tonico-cloniques (100% des crises), multiples et prolongées. Lorsque les crises se prolongent, un coma profond s'installe, l'évolution est fatale, nos résultats sont en accord avec les travaux de Temmerman et al.(1999) et Shah et al.(1995).

Le taux de mortalité élevé peut s'expliquer par l'apparition de crises sévères de type tonico-cloniques (ILAE 1981). Sanogo (2010) a rapporté que l'isoniazide peut induire des convulsions chez les patients en agissant comme un inhibiteur de la synthèse du GABA. L'isoniazide se combine avec les différentes formes disponibles de la pyridoxine (vitamine B6), pour former des complexes isoniazides pyridoxal hydrazones (Miller et al. 1980). Ces hydrazones inhibent la pyridoxine kinase qui est supposée activer le pyridoxal en pyridoxal phosphate, un cofacteur essentiel de la biosynthèse du GABA (Michelot et Toth 1991).

Nous avons testé l'effet anticonvulsivant de l'extrait aqueux de *Lavandulastoechas L.* en tenant compte de plusieurs paramètres notamment : le temps de latence, le nombre, le type de crises et le taux de mortalité.

Les résultats obtenus révèlent, une augmentation du temps de latence ainsi qu'une diminution du nombre de crises en comparaison avec les souris traitées par l'isoniazide. Par ailleurs le taux de mortalité chez des souris NMRI traitées par l'extrait à 160 mg/kg diminue (pourcentage de mortalité passe de 100% pour le groupe isoniazide à 83% chez le lot traité

par l'extrait à 160 mg/kg) et diminue considérablement (56%) chez le lot traité par l'extrait à 320 mg/kg, témoignant d'un effet anticonvulsivant de la plante.

Notre étude rejoint celle de Gilaniet al. (2000) qui ont démontré que les effets de l'extrait aqueux méthanoliquede*Lavandulastoechas L.* sur l'épilepsie chez la souris à une dose de 600 mg/kg retardaient significativement l'apparition de la première crise, réduisaient la gravité des convulsions et prolongeaient la mort de l'animal induite par le pentétrazol. Par ailleurs, les benzodiazépines sont dépresseurs du SNC, elles sont utilisées pour diminuer l'activité exploratrice de l'animal par leurs potentiels sédatifs (Roy-byrne 2005).

L'effet anticonvulsivant de l'extrait pourrait se justifier par leur richesse de la phase aqueuse en flavonoïdes (Dekermendjianet al. 1999). Ces derniers ont montré l'affinité des flavonoïdes pour le site de fixation des BZD sur le complexe de récepteur GABA A (Dekermendjianet al. 1999). Dans le même contexte, lyu et park (2005) ont démontré que certains composés flavonoïdiques possèdent également des propriétés sédatives, anticonvulsivantes.

Ainsi, le traitement par l'extrait aqueux à*Lavandulastoechas L.* a eu un effet sur la mortalité, le nombre et le type de crises, cet effet varie selon la dose administrée. La dose 320 mg/kg a donné de meilleurs résultats que la dose 160 mg/kg ; selon Sanogo (2010), la diminution de l'effet convulsivant et l'augmentation du pourcentage de protection avec l'augmentation de la dose de l'extrait pourrait s'expliquer par une cinétique pharmacologique non linéaire des substances actives contenues dans les extraits ce qui entrainerait une saturabilité des transporteurs.

Bien que les résultats obtenus chez les souris traitées par un extrait à 320 mg/kg sont meilleurs que ceux obtenu chez leurs homologues de 160 mg/kg, l'extrait de la plante administré à 320 mg/kg n'a pas réussi à empêcher totalement les effets délétères de l'isoniazide contrairement au traitement de référence (Diazépam).

Conclusion

La médecine traditionnelle reste encore le premier recours pour la population africaine à cause de l'inaccessibilité et le cout élevé des médicaments conventionnels.

Au terme de cette étude visant à étudier l'activité anticonvulsivante, il ressort que cette plante possède une activité anticonvulsivante pouvant justifier son utilisation pour le traitement des épilepsies.

Nos résultats montrent que l'extrait aqueux de *Lavandulastoechas L.* a atténué les crises épileptiformes tonico-cloniques ainsi que, il a augmenté le temps de latence vis-à-vis les convulsions induites par l'isoniazide chez la souris.

Les résultats de notre travail méritent d'être affinés et pour cela il serait intéressant :

- D'identifier les principes actifs responsables de l'activité anticonvulsivante par des techniques analytiques telles que le screening phytochimique.
- Evaluer l'activité anticonvulsivante en utilisant des concentrations plus élevées et avec d'autres extraits (tels que l'extrait éthanolique, méthanolique et l'huile essentielle).
- Tester l'activité anticonvulsivante de *Lavandulastoechas L.* sur d'autres types de crises convulsives telles que les crises myocloniques, atoniques on utilisant des substances chimiques qui peuvent provoquer ces dernières.

Références

- Adeney AA, AgbajeEO(2007) Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of Cymbopogoncitratusstapf. In rats, J Ethnopharmacol 25, 112(3) 440-4.
- Amarti F, El Ajjouri M, Ghanmi M, Satrani B, Aafi A, Farah A, Khia A, Guedira M, Chaouch A(2011) Composition chimique, activité antimicrobiennne et antioxydante de l'huile essentielle de Thymus zygis du Maroc. Phytothérapie, 9(3), 149-157.
- Bachiri L, Echchgadda G, Ibijbijen D(2016) Etude phytochimiques et activité antibactérienne de deux espèces de lavande autochtone au Maroc : *Lavandulastoechas L. et Lavanduladentata L.* p320.
- Carré P (1953). Précis de technologie et de chimie industrielle. Ed. Ballière JB etfils, T3.
- Dekermendjian K, Kahnberg P, Witt M-R, Sterner O, Nielsen M, Liljifors T(1999) Structure-activity relationships of flavonoides binding to the benzodiazepine site of the rat brain GABAA receptor complex,J Med chem, P42, 4343-4350.
- Ernst E, Piettler M (2005) Médecines alternatives : le guide critique Ed Elsevier Masson, p504, pp148-149.
- Gamez M J, Jimenez J, Risco S, Zarzuelo A(1987) Hypoglycemic activity in various species of genus Lavandula Part I: LavandulastoechasL.andLavandulamultifida L. Pharmazie, n.42, p.706–707.
- Gilani A, Aziz N, Khan M., Shaheen F, Jabeen Q, Siddiqui B, Herzig J(2000)Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of Lavandulastoechas L, Journal of Ethnopharmacology, 71(1), 161-167.
- GilhotraR, Malik SK, Singh S, Sharma BK(1987) Acute isoniazid toxicityreport of two cases and review of the literature,Int J ClinPharmacol. TherToxicol, 25, 259–61.
- Grunwald J, et JanickeCh(2006) Guide de la phytothérapie, la thérapeutique des plantes / la santé par les plantes / un répertoire des plantes/ des conseils pratiques, Marabout 416p.
- International League Against Epilepsy (ILAE), 1981. Epilepsia 46:470–472.
- Kahenberg P, Lager E, Rosenberg C., Schougaard J., Camet L., Sterner O., *etal.,* 2002. Refinement and evaluation of a pharmacophore model for flavone derivatives binding to the benzodiazepine site of the GABA receptor. J Med Chem. P45.
- Lyu SY, Park WB(2005) Production of cytokines and NO bye RAW 264.7 macrophages and PBMC in vitro incubation with flavonoids. Archives of pharmaceutical research, 5, 537-81.
- Michelot D, Toth B (1991) Poisoning by *Gyromitra esculenta*: a review.ApplToxicol, 11, 235–43.
- Miller J, Robinson A, Percy AK (1980)Acute isoniazid poisoning in childhood. Am Dis Child, 134,290–2.
- NadkarniKM(1982) Indian Materia Medica,third ed. Popular Prakashan, Bombay, p: 730.
- OCDE(2001) Guidance Document on TransformationDiso1ution of Metals and Metals Compounds in Aqueous Media.
- OCDE (2006) Current Approaches in the Statistical Analysis of Ecotoxicily Data: Guidance to Application. Publications de l'OCDE sur l'environnement, la santé et la sécurité. Série sur les essais et les évaluations.no 54.
- Roy-Byrne P(2005) The GABA- benzodeazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety, Journal of Clinical Psychiatry, vol.66, no 2, pp.14-20.
- Sanogo BM (2010) Etude des activités antioxydantes et anticonvulsivantes de deux (02) plantes médicinales du Mali. Thèse de Doctorat de Pharmacie de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako, Mali.
- Shah BR, Santucci K, Sinert R, Steiner P (1995) Acute isoniazid neurotoxicity inan urban hospital, Pedatrics, p 95 :700-4.
- Temmermen W, Dhonut A, Vandewoude K (1999)Acute isoniazid intoxications:seizures acidosis and coma. ActaCliniciaBelgica.p 54, 211-6.
- Veesenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J(2009) Pseudomonas aeruginosa virulence and therapy: revolving translational strategies, Critical care medicine, 37(5), 1777.