



## Article Original

## Profil Pharmacologique de Deux Plantes Médicinales Utilisées en Médecine Traditionnelle contre le Diabète : *Caloncoba échinata* et *Césaria barteri*

*Pharmacological profile of two medicinal plants used as traditional medicines for diabetes: Caloncoba echinata and Cesaria barteri*

Nyangono Ndongo M<sup>1</sup>, Soppo Lobe CV<sup>2</sup>, Mbole Mvondo JM<sup>2</sup>, Myniem Ngombi A<sup>2</sup>, Benga Mekoulou CF<sup>2</sup>, Nko'o HJ<sup>2</sup>, Maniepie Foumane S<sup>2</sup>., Ndemgne G<sup>3</sup>., Mvomo Essam L<sup>2</sup>, Mengbwa Elono M<sup>4</sup>, Assomo Ndemba<sup>5</sup>, Etoundi Ngoa LS<sup>5</sup>

## RÉSUMÉ

**Introduction.** *Caloncoba echinata* (*C. echinata*) et *Cesaria barteri* (*C. barteri*) sont deux espèces de la famille des *flacourtiaceae* impliquées dans les thérapies alternatives contre le diabète dans le Dja et Lobo [1]. Cette étude avait pour but de dresser un profil pharmacologique des extraits aqueux de ces deux plantes afin de justifier leur usage en médecine traditionnelle. **Matériel et méthodes.** L'étude réalisée était de type expérimental. Les écorces de tronc des deux plantes étudiées ont été récoltées dans la forêt d'EVINDISSI de coordonnées géographiques 3°05' et 3°10' de latitude Nord ; 11°50' et 11°55' longitude. L'obtention des extraits s'est faite par macération aqueuse. La toxicité aiguë a été réalisée selon la ligne directrice 423 de l'OCDE. L'évaluation de l'activité hypoglycémisante et la détermination de quelques paramètres biochimiques ont été réalisés après induction de l'insulinopénie par la streptozotocine à des rats. La molécule de référence utilisée était la metformine. L'évaluation de l'activité anti oxydant via la méthode de FRAP et DDPH a également été effectuée. **Résultats.** Les écorces de tronc de *C. echinata* et *C. barteri* ont présenté un rendement d'extraction de 16,9 % et 16,01% respectivement. L'étude de la toxicité a révélé une DL50 supérieure à 5000 mg/kg de poids corporel (mg/Kg PC) pour les deux extraits. Aucune différence significative sur les paramètres biochimiques n'a été révélée. Une baisse de la glycémie a été notée chez les lots traités par les extraits aqueux des deux plantes. Une amélioration du profil lipidique a été observée pour l'extrait aqueux de *C. barteri* à 800mg/kg PC. L'évaluation de l'activité antioxydante a démontré que les extraits possèdent une activité anti radicalaire et une faible activité réductrice. **Conclusion.** Les extraits aqueux de *Caloncoba echinata* et *Cesaria barteri* possèdent la propriété de diminuer les paramètres glycémiques chez des rats de souche *Wistar*, avec l'extrait aqueux à 800 mg/kg PC plus actif. Les deux extraits présentent une toxicité orale aiguë nulle à 2000 mg/kg PC.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Caloncoba echinata* (*C. echinata*) and *Cesaria barteri* (*C. barteri*) are two species of the *flacourtiaceae* family involved in alternative therapies for diabetes in Dja and Lobo [1]. The aim of this study was to establish a pharmacological profile of the aqueous extracts of these two plants to justify their use in traditional medicine. **Material and methods:** The study was experimental. The trunk barks of the two plants studied were collected in the EVINDISSI forest with geographical coordinates 3°05' and 3°10' North latitude; 11°50' and 11°55' longitude. The extracts were obtained by aqueous maceration. Oral acute toxicity was performed according to OECD guideline 423. The evaluation of the hypoglycaemic activity and the determination of some biochemical parameters were performed after induction of insulinopenia by streptozotocin in rats. The reference molecule used was metformin. The evaluation of the antioxidant activity via the FRAP and DDPH method was also performed. Data analysis was done with GraphPad Prism 9 and Microsoft® Excel® 365. **Results:** The trunk barks of *C. echinata* and *C. barteri* presented an extraction yield of 16.9% and 16.01% respectively. The toxicity study revealed an LD50 greater than 5000 mg/kg body weight (mg/Kg BW) for both extracts. No significant differences on biochemical parameters were revealed. A decrease in blood glucose was noted in the batches treated with the aqueous extracts of both plants. An improvement in the lipid profile was observed for the aqueous extract of *C. barteri* at 800mg/kg BW. The evaluation of the antioxidant activity showed that the extracts have an anti-radical activity and a weak reducing activity. **Conclusion:** The aqueous extracts of *Caloncoba echinata* and *Cesaria barteri* have the property of decreasing glycaemic parameters in *Wistar* rats, with the aqueous extract at 800 mg/kg PC being more active. Both extracts show no acute oral toxicity at 2000 mg/kg BW.

<sup>1</sup>Département des Sciences Pharmaceutiques, FMSP, Université d'Ebolowa

<sup>2</sup>Département de Pharmacie Galénique et Législation

Pharmaceutiques, FMSP, Université de Yaoundé 1

<sup>3</sup>Université de Paris-Saclay

<sup>4</sup>Faculté de Médecine et des Sciences

Pharmaceutiques, Université de Douala

<sup>5</sup>Département de Physiologie, FMSP, Université de Yaoundé 1

## Auteur correspondant :

Dr Nyangono Ndongo Martin, FMSP-Université d'Ebolowa

Mail:

nyangonondongo@gmail.com

Tel : (00237) 695 39 04 78

**Mots clés :** Plantes médicinales, diabète, profil pharmacologique, Dja et Lobo, *C. echinata* et *C. barteri*.

**Keywords :** Medicinal plants, diabetes, pharmacological profile, Dja and Lobo, *C. echinata* and *C. barteri*

**POINTS SAILLANTS****Ce qui est connu du sujet**

*Caloncoba echinata* et *Césaria barteri* sont utilisés en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète au Cameroun.

**La question abordée dans cette étude**

Le profil pharmacologique des deux espèces

**Ce que cette étude apporte de nouveau**

Les extraits aqueux de *Caloncoba echinata* et *Césaria barteri* diminuent les paramètres glycémiques chez des rats de souche *Wistar* et ils ont une activité antioxydante. Ils n'ont pas de toxicité orale aiguë jusqu'aux doses de 5000 mg/Kg de poids corporel.

**Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.**

Nos résultats justifient son usage en médecine traditionnelle contre le diabète

**INTRODUCTION**

Les résultats d'une enquête ethno pharmacologique effectuée dans nos travaux antérieurs dans la région du Sud au Cameroun ont relevé l'usage en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète de *Caloncoba echinata* (*C. echinata*) et *Césaria barteri* (*C. barteri*). Ces deux espèces appartiennent à la famille des flacourtiaceae, l'une des familles les plus représentées parmi 46 collectées dans le département du Dja et Lobo pour la prise en charge en médecine alternative, des pathologies métaboliques. La présence d'alkaloïdes, des flavonoïdes et des tanins dans les écorces de tronc des deux espèces constitue un indicateur pouvant justifier des propriétés antidiabétiques [2]. La présente étude se propose de dresser le profil pharmacologique des deux espèces afin de justifier leur usage par les tradithérapeutes du Dja et Lobo.

**MATÉRIEL ET MÉTHODES**

L'étude était de type expérimental. Elle s'est effectuée du 03 octobre 2019 au 15 juin 2020 au laboratoire Multidisciplinaire de Pharmacie Galénique et Législation de la FMSB à l'université de Yaoundé I pour les manipulations *in vivo* et à l'Herbier National du Cameroun pour l'identification des spécimens végétaux récoltés. La récolte, la conservation, le transport et le traitement du matériel végétal ont eu recours aux méthodes de récoltes de R. Schnell [3]. Les expérimentations ont été effectuées sur des rats de souche *wistar*.

**Évaluation de la toxicité orale aiguë [4]**

Nous avons employé de jeunes rongeurs de sexe femelle nullipares et non gravides, adultes sains appartenant à des souches *wistar* et produites au sein de notre laboratoire. Au début de l'expérience, chaque animal était âgé de 8 à 12 semaines et leur poids était compris dans un intervalle de  $\pm 20\%$  du poids initial moyen des animaux traités. La température du local expérimental a été maintenue à 22 °C ( $\pm 3$  °C). Les extraits aqueux des écorces de tronc de *C. echinata* et *C. barteri* ont été administrés par gavage en

une seule dose à l'aide d'une sonde gastrique aux doses expérimentales de 2000 et 5000 mg/Kg.PC. Les animaux ont été mis à jeun avant l'administration des extraits. Les animaux ont été observés individuellement, au moins une fois au cours des 30 premières minutes après l'administration des extraits et régulièrement durant les premières 24 heures (avec une attention particulière pendant les 4 premières heures), puis quotidiennement par la suite, la période d'observation totalisant 14 jours. L'examen microscopique des organes présentant des signes pathologiques macroscopiques a été effectué à la suite des 14 jours d'observation.

**Induction du diabète de type 2 sur les rats [5]**

L'induction chez des rats de souche *Wistar* d'une résistance à l'insuline en plus d'une altération de la sécrétion d'insuline a été créée en administrant des doses modérées de STZ à des animaux rendus insulino-résistants par la consommation préalable d'un régime riche en graisses. Cela a produit une hyperglycémie, associée à une hyperinsulinémie et à une résistance à l'insuline. Au moins 5 jours avant le début de l'expérience, nous avons hébergés cinq rats mâles par cage à 24°C  $\pm 1$ °C et 55%  $\pm 5\%$  d'humidité, avec un cycle lumière-obscurité de 12 heures. Les animaux avaient un accès libre à la nourriture et à l'eau. Les rats ont été pesés avec précision à 1 g près et répartis de façon aléatoire entre le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Nous avons ensuite placé les rats sous un régime riche en graisses pendant 3 semaines. Le jour 22, nous avons fait jeûner tous les rats pendant 8 heures avant le traitement par STZ. L'eau a cependant été fournie comme d'habitude. Pour le traitement des animaux à la STZ, nous avons Pesé 40 mg de STZ dans un tube de microcentrifugation de 1,5 ml en couvrant le tube d'une feuille d'aluminium. Nous avons ensuite préparé le tampon citrate immédiatement avant l'injection, en dissolvant le STZ dans le tampon citrate de sodium 50 mM (pH 4,5) jusqu'à une concentration finale de 40 mg/ml. À l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille 23-G, nous avons injecté le STZ aux groupes expérimentaux à 40 mg/kg (1,0 ml/kg) et injecté un volume égal de tampon citrate (pH 4,5) par voie intrapéritonéale aux animaux témoins. Les rats ont ensuite été remis dans leurs cages. Une nutrition riche en graisses et de l'eau potable normale a continué d'être administré. Dix jours après l'administration de STZ, nous avons mesuré la glycémie dans un échantillon de sang prélevé dans la veine de la queue de l'animal [6] en utilisant un système de surveillance de la glycémie One Touch 2. Les animaux ont été maintenu en état d'hyperglycémie pendant quinze jours en vue de tester les propriétés hypoglycémiques des extraits aqueux de *C. echinata* et *C. barteri*. antihyperglycémiques. Le quinzième jour, les rats ont été sacrifié pour le prélèvement des sérums et homogénats.

**Évaluation de l'activité hypoglycémiant et antioxydante chez les rats diabétiques**

Les rats diabétiques présentant une glycémie supérieure ou égale à 200mg/dl ont été sélectionnés et répartis en 07 groupes. Le poids des animaux a été pris chaque jour. La

glycémie a été prélevée à J0, J6 et J15. Le dosage des paramètres biochimiques tels que la malondialdehyde, les protéines totales. L'évaluation de la propriété antioxydante a été réalisée au travers de la détermination du pouvoir réducteur du fer (FRAP) [7] et la détermination de la teneur en antioxydants primaires et secondaire par l'obtention de la  $SC_{50}$  à partir de DDPH[8].

## RÉSULTATS

### Toxicité orale aiguë

Les doses de 2000 et 5000 mg/Kg PC des extraits aqueux de *C. echinata* et *C. barteri* ont provoqué la mort d'aucun animal. Aucun signe visible évoquant le caractère toxique des extraits n'a été enregistré. Aucune différence significative n'a été notée dans l'évolution de la masse des animaux traités par les extraits comparativement à ceux traités à eau distillée (Figure 1).

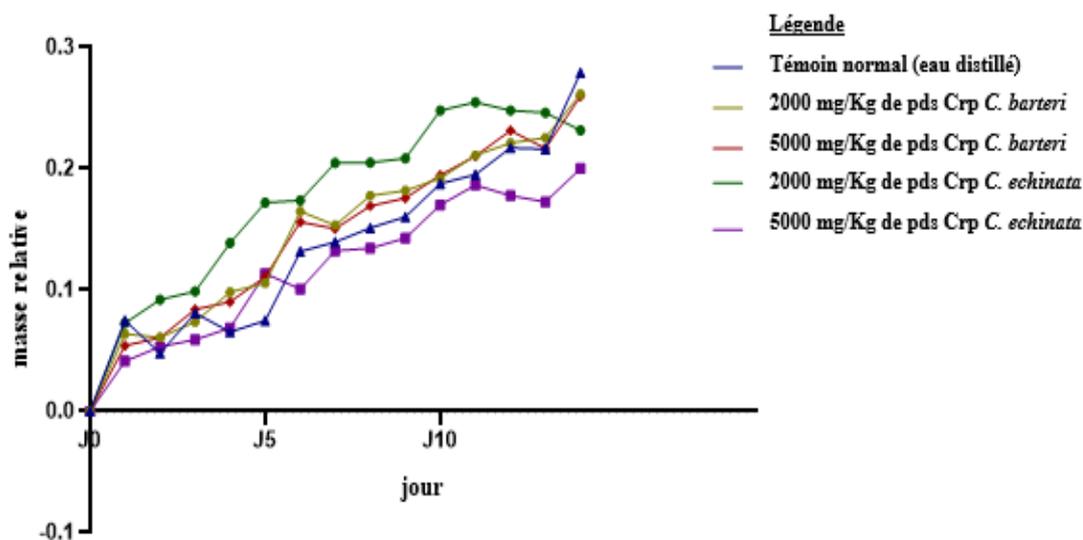


Figure 1: Évolution de la masse pondérale des rats

Les concentrations en créatinines et acide urique des lots exposés aux doses d'extrait aqueux étudiés de 2000 et 5000 mg/Kg de poids corporel n'ont présentés aucune différence avec les concentrations du lot témoin normal. Il en est de même pour le dosage de marqueurs ASAT et ALAT.

La micrographie du foie des rats exposés à *C. echinata* ne révèle pas de lyse cellulaire, mais la présence d'infiltrat inflammatoire sur une architecture normale. Pour les rats soumis à *C. barteri*, il a été noté une fibrose péri portale, une dilatation vasculaire parenchymateuse avec œdème, et une destruction des cellules hépatiques.

La micrographie des reins des rats exposés aux extraits aqueux de *C. echinata* : a révélé une hyperplasie glandulaire en périphérie, une tubulite avec une architecture normale.

Celle des rats exposés aux extraits aqueux de *C. barteri* : a révélé une présence de plage raptus hémorragique en zone corticale; une hyperplasie mésengyale. Un début d'insuffisance rénale a été notifié à 5000mg/kg de poids corporel.

Les études de la toxicité orale aiguë des écorces de troncs de *C. echinata* et *C. barteri* ont montrés que ces plantes présentent une DL50 supérieurs à 5000 mg/kg PC. Dans le cas de notre test (méthode de l'ajustement des doses), la classification SGH indique comme résultat à considérer, soit une classification dans le groupe 5 {2,000 mg/kg (100mg/ml) < catégorie 5 5,000 mg/kg (250

mg/ml)} ou une classification non SGH pour les substances à toxicité aiguë. Aucune mortalité n'a été observé ni aucun signe clinique significatif de toxicité chez les animaux testés à la dose limite de 2000 mg/kg de poids corporel. Dans ce scénario, la substance ne peut pas être classée dans le groupe 5. Il a donc été conclu que la DL50 élevée obtenue après administration i/p de l'extrait et l'absence de mortalité lorsqu'il est administré par voie orale peuvent indiquer que les extraits aqueux de *C. barteri* et *C. echinata* peuvent être utilisés avec un certain degré de sécurité, surtout lorsqu'il est consommé par voie orale.

### Activité hypoglycémiant chez les rats diabétiques

L'étude de l'activité antidiabétique a commencé par l'induction d'un état d'insulinopénie chez les rats. Au temps initial, des valeurs glycémiques très élevée en comparaison à celles des rats normaux ont été observées, ce qui a confirmé la réussite de l'induction du modèle animal.

Une décroissance significative de la glycémie a été observée pour les extraits de *C. barteri* plus précisément à 800mg/kg de P.C. De J-0 à J-6.



**Tableau 1: Valeurs moyennes glycémiques des rats diabétiques soumis aux extraits de *C. barteri***

	Jour 0	Jour 6	Jour 15
TN	80,6 ±10,16	89 ±9,43	77,6 ±20,53
TNeg	394 ±13,71	358,57 ±65,28	390,33 ±64,38
Met 500	<b>350,25 ±29,51</b>	<b>378 ±0,63</b>	<b>276 ±25,48</b>
C.e 200	408,67 ±29,70	<b>243,75 ±0,30</b>	280 ±97,59
C.e 800	381,75 ±42,52	369,67 ±60,35	339 ±8,08
C.b 200	399 ± 62,80	<b>157,67 ± 63,52</b>	<b>324,33 ±16,97</b>
C.b 800	384,75 ±36,17	<b>102,67 ±61,71</b>	

Nos résultats révèlent une diminution de moitié des chiffres glycémiques pour l'extrait aqueux de *C. echinata* à la dose de 200 mg/Kg PC. Cette diminution se révèle moins élevée pour le lot soumis au même extrait à la dose de 800 mg/Kg de PC (Tableau 1). La créatinine excrétée par le rein, est un produit issu de la déshydratation non enzymatique de la créatine musculaire ; sa concentration étant utilisée comme marqueur de toxicité rénale. La diminution de sa concentration observée chez les lots soumis aux extraits étudiés nous éclaire sur leur innocuité rénale. Une forte atteinte hépatique chez les rats diabétiques a été observé chez ceux ayant reçus les extraits de *C. echinata* à 800mg/kg PC.

Les transaminases ALAT/ ASAT et plus spécifiquement ALAT, constituent les marqueurs d'une anomalie de la fonction hépatique. L'augmentation de leur activité à un taux supérieur à la normale dans le plasma, suggère une cytolysse hépatique entraînant des fuites dans le milieu extra-cellulaire. Cette augmentation a été moins élevée chez les rats soumis à *C. echinata* aux doses de 800mg/Kg PC.

Les microphotographies des reins des rats diabétiques exposés aux extraits ont révélé un début d'insuffisance rénal chez les rats ayant reçu les extraits de *C. echinata* et une stéatose chez ceux ayant reçus les extraits de *C. barteri* moins développés que chez les rats exposés à la metformine et au lot témoin négatif.

**Effet des extraits aqueux de *C. barteri* et *C. echinata* sur les marqueurs de stress oxydant des rats diabétiques**

Le diabète est associé à un stress oxydant pouvant provenir de l'altération du métabolisme des lipides et carbohydrates, de l'augmentation de la production des AGE au travers de la réaction de glycation des protéines et la peroxydation lipidique dont le marqueur majeur est le MalonDiAldéhyde (MDA). Le statut oxydant des rats a été évalué à travers plusieurs marqueurs notamment le MDA, le glutathion (GSU), SuperOxyde Dismutate (SOD), la catalase et les protéines totales.

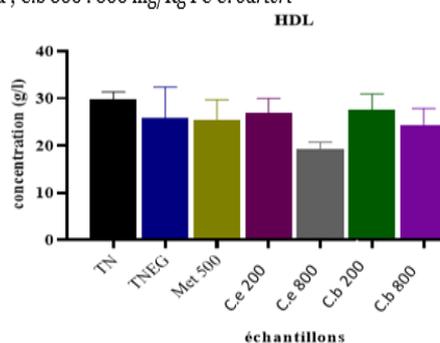
Les extraits aqueux de *C. echinata* et *C. barteri* aux doses de 800mg/kg PC ont induit une diminution significative de MDA rénal et une augmentation significative de la valeur de GSH rapport aux rats non traités. Ces extraits

aux doses de 800mg/kg PC possèderaient des activités antioxydant *in vivo*.

**Effet des extraits aqueux de *C. barteri* et *C. echinata* sur le profil lipidique des rats diabétiques**

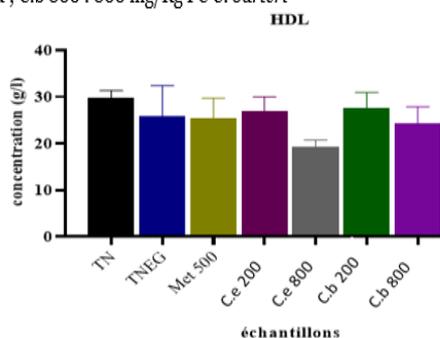
Une élévation significative de la cholestérolémie, triglycéridémie et du LDL a été notifié chez les rats recevant les extraits de *C. echinata* à 800mg/kg PC et les rats diabétiques non traités. Cette augmentation peut être due à un déficit et/ou une inaction de l'insuline qui a pour rôle d'inhiber la triacylglycérol lipase dans les tissus et supprimer ainsi la libération des acides gras. L'activité accrue de cette enzyme entraine l'augmentation de la concentration en acides gras libres circulants ; l'augmentation en acides gras accroît la β-oxydation de ces derniers, produisant le cholestérol pendant le diabète.

**Légende :** TN : Témoin normal ; TNEG : Témoin négatif ; Met 500 : 500 mg/Kg PC de metformine ; C.e 200 : 200 mg/Kg PC de *C. echinata* ; C.b 200 : 200 mg/Kg PC *C. barteri* ; C.e 800 : 800 mg/Kg PC de *C. echinata* ; C.b 800 : 800 mg/Kg PC *C. barteri*



**Figure 2:** Concentration sériques en HDL des rats diabétiques exposés aux extraits aqueux de *C. echinata* et *C. barteri*

**Légende :** TN : Témoin normal ; TNEG : Témoin négatif ; Met 500 : 500 mg/Kg PC de metformine ; C.e 200 : 200 mg/Kg PC de *C. echinata* ; C.b 200 : 200 mg/Kg PC *C. barteri* ; C.e 800 : 800 mg/Kg PC de *C. echinata* ; C.b 800 : 800 mg/Kg PC *C. barteri*



**Figure 3 :** Concentration sériques en CHT-T des rats diabétiques exposés aux extraits aqueux de *C. echinata* et *C. barteri*

**Légende :** TN : Témoin normal ; TNEG : Témoin négatif ; Met 500 : 500 mg/Kg PC de metformine ; C.e 200 : 200 mg/Kg PC de *C. echinata* ; C.b 200 : 200 mg/Kg PC *C. barteri* ; C.e 800 : 800 mg/Kg PC de *C. echinata* ; C.b 800 : 800 mg/Kg PC *C. barteri*

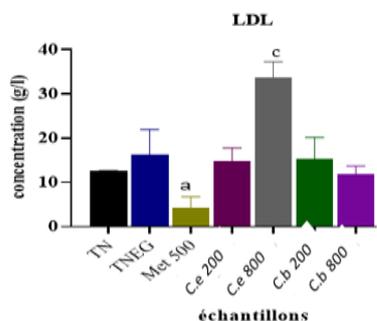


Figure 4: Concentration sériques en LDL des rats diabétiques exposés aux extraits aqueux de *C. echinata* et

Une baisse de la cholestérolémie LDL chez les rats recevant la metformine à 500 mg/Kg PC et ceux recevant l'extrait aqueux de *C. barteri* à 800mg/kg PC a été identifié ; ce qui suggère leur capacité à améliorer le profil lipidique (Figures 2, 3, 4 et 5).



**Légende :** TN : Témoin normal ; TNEG : Témoin négatif ; Met 500 : 500 mg/Kg PC de metformine ; C.e 200 : 200 mg/Kg PC de *C. echinata* ; C.b 200 : 200 mg/Kg PC *C. barteri* ; C.e 800 : 800 mg/Kg PC de *C. echinata* ; C.b 800 : 800 mg/Kg PC *C. barteri*

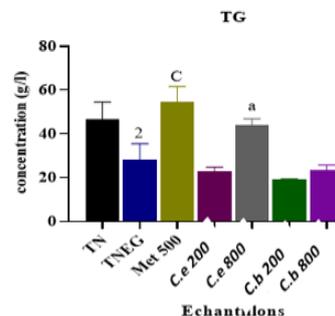


Figure 5: Concentration sériques en TG des rats diabétiques exposés aux extraits aqueux de *C. barteri* et *C. echinata*

### Activité antiradicalaire et antioxydante des extraits aqueux de *C. echinata* et *C. barteri*

L'hyperglycémie chronique caractéristique du diabète peut passer par divers mécanismes pour induire une production accrue de pro-oxydant et entraîner un stress oxydant.

Il a été noté une inhibition franche de la concentration du radical DPPH marqué pour l'extrait aqueux de *C. echinata* par rapport à l'extrait aqueux de *C. barteri* avec une concentration inhibitrice 50 (IC50) de 113,332µg/ml pour les extraits de *C. barteri* et de 57,7822µg/ml pour les extraits de *C. echinata*. Les deux extraits ont cependant présenté une activité plus basse que celle de l'acide gallique choisie comme molécule de référence (Figure 17).

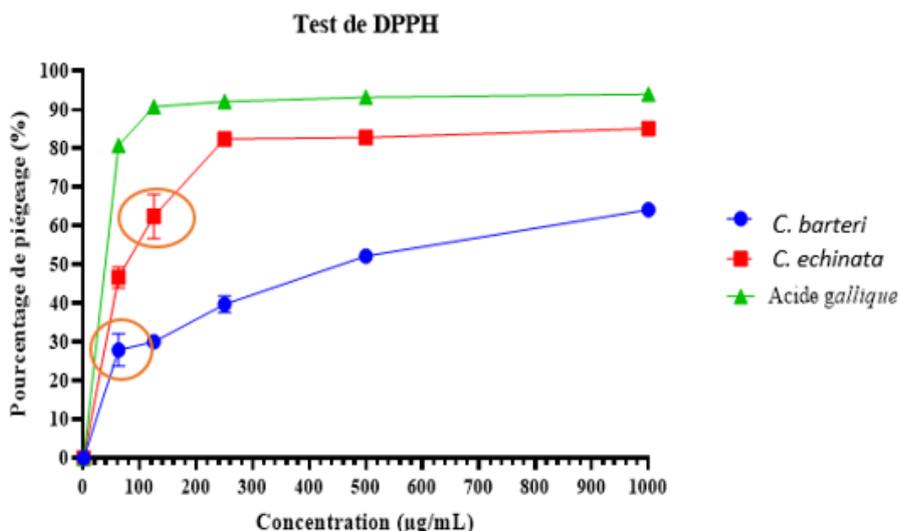


Figure 6: Pourcentage de piégeage des radicaux libres par la méthode de DPPH

Une faible concentration des extraits aqueux de *C. echinata* et *C. barteri* par rapport à la catéchine a été observé avec 479,056 µg EAG/mg MS pour les extraits de

*C. echinata* et 326,892 µg EAG/mg MS pour *C. barteri* (Figure 18).

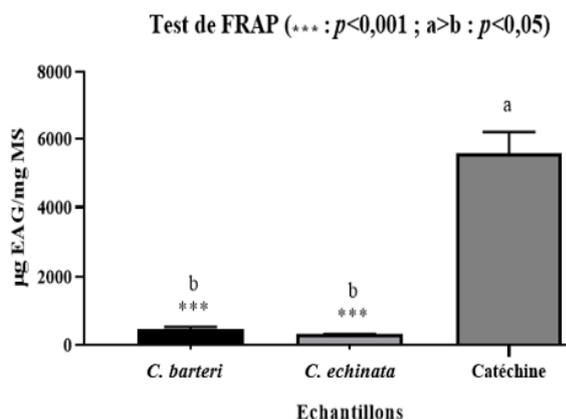


Figure 7: Concentration réductrice de l'activité FRAP

Cette activité antioxydante permettrait de prévenir les complications dues au diabète [9].

### CONCLUSION

Les extraits aqueux de *C. echinata* et *C. barteri* ne présentent pas de toxicité orale aiguë jusqu'aux doses de 5000mg/Kg de poids corporel. L'extrait aqueux de *C. echinata* induit une meilleure amélioration des paramètres glycémiques chez des rats diabétiques aux doses de 800mg/Kg PC, comparé à l'extrait aqueux de *C. barteri* et la metformine. Une amélioration des paramètres liés au stress oxydant existe pour les rats diabétiques traités à l'extrait aqueux de *C. echinata* aux doses de 800mg/Kg PC. La propriété antioxydante de *C. echinata* est révélée par sa forte capacité anti radicalaire et est meilleur que celle de *C. barteri*. Le profil pharmacologique établie des extraits aqueux de *C. barteri* et *C. echinata* justifie son usage en médecine traditionnelle contre le diabète.

### CONFLITS D'INTERETS

Pas de conflits d'intérêts signalés.

### REMERCIEMENTS

Nous remercions le laboratoire multidisciplinaire de PGLP de la FMSB, l'Université de Yaoundé 1.

### FORMATION ET SOURCE DE FINANCEMENT

Ce travail n'a pas reçu de subvention particulière d'organismes de financement des secteurs publics, commercial ou sans but lucratif.

### RÉFÉRENCES

1. Nyangono Ndongo M., et al, Medicinal Plants Used by Traditional Practitioners for the Treatment of Diabetes, Obesity and Arterial Hypertension in the Dja and Lobo, Department of Cameroon. Saudi Journal of medicinal and Pharmaceutical Sciences, Nov, 2022; 8(11): 706-719, doi:10.36348/sjmps.2022.v08i11.008
2. A. K. M. Mahmudul Haque et al., Preliminary phytochemical screening, oral glucose tolerance, analgesic and acute toxicity studies with *Dendrocalamus giganteus* aerial parts, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2014, 6(9):pp397-402
3. R. Shnell., Techniques d'herborisation et de conservation des plantes dans les pays tropicaux, Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée Année 1960 7-1-3 pp.1-48

4. OCDE 425-2008. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : Toxicité orale aiguë - Méthode de l'ajustement des doses. 4-12p.
5. Brian L. Furman. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. Current Protocols in Pharmacology, September 2015 : 5.47.1-5.47.20 doi: 10.1002/0471141755.ph0547s70
6. Donovan, J. and Brown, P. 2006b. Blood collection. Curr. Protoc. Immunol. 73:1.7.1-1.7.9.
7. Benzie IFF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. Analytical biochemistry 239, (1996). Article n° 0292, pp70-76
8. Stjepan Milardovic, Damir Ivekovic, Bozidar S. Grabaric. A novel amperometric method for antioxidant activity determination using DPPH free radical. Bioelectrochemistry 68 (2006) pp175 - 180
9. Bédou M. Evaluation De L'activité Inhibitrice Des Fruits De Bauhinia Thoningii (Fabaceae) Sur Deux Glycosidases Et Essai De Traitement Du Diabète Chez Le Rat wistar. [thèse] [Côte d'Ivoire] Université Félix HOUPHOUËT- BOIGNY; [en ligne] 2019. [consulté en juil 2020]