

Activité hépatoprotectrice des feuilles, des écorces de tronc et des racines de *Entada africana*. guill. et perr. (fabaceae)

Sékou DOUMBIA^{1*}, Mahamane HAIDARA^{1*},
N'guessan Bra Yvette FOFIE², Adama DENOU¹,
Birama DIARRA³, Rokia SANOGO^{1,3}

Résumé

Les racines de *Entada africana* sont utilisées pour préparer un médicament traditionnel amélioré dénommé « SAMANERE[®] » utilisés dans la prise en charge des syndromes ictériques et des hépatites. La récolte croissante des racines pour satisfaire la demande en SAMANERE[®] peut endommager à la longue la plante. Cette étude a été initiée dans le but de trouver une alternative aux racines afin de préserver *Entada africana*. L'objectif était de faire une évaluation comparative de l'activité hépatoprotectrice des feuilles, écorces et racines de cette plante.

La toxicité des extraits a été déterminée sur des souris albinos selon la méthode séquentielle de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique. L'activité hépatoprotectrice a été évaluée chez les rats aux foies endommagés par le CCl₄.

Les résultats obtenus ont montré que les doses toxiques des trois extraits ont été supérieures à 2000 mg/kg. Les décoctés des racines et des écorces de tronc ont montré une baisse significative des transaminases par rapport au lot témoin CCl₄ avec respectivement (63,83%) et (61,36%) d'hépatoprotection selon les valeurs de l'ALAT. Les feuilles ont présenté une activité modérée (42,93% d'hépatoprotection).

Ainsi, en plus des racines, les écorces de tronc peuvent être utilisées dans la prise en charge des affections hépatiques.

Mots clés : *Entada africana* – affection hépatique – toxicité aiguë – activité hépatoprotectrice

Hepatoprotective activity of leaves, stem barks and roots of *Entada africana*. Guill. and Perr. (Fabaceae)

Abstract

The roots of *Entada africana* are used to prepare an improved traditional medicine called "SAMANERE[®]" used in the management of jaundice syndromes and hepatitis. The growing harvest of the roots to meet the demand for SAMANERE[®] may cause damage to the plant over time. This study was initiated with the aim of finding an alternative to the roots in order to preserve *Entada africana*. The objective of the study was to make a comparative evaluation of the hepatoprotective activity of the leaves, stem bark and roots of this plant.

The toxicity of the extracts has been determined on albino mice by sequential Organization for Economic Cooperation and Development method. The hepatoprotective activity has been evaluated in rats with livers damaged by CCl₄.

The results obtained showed that the toxic doses of the three extracts are greater than 2000 mg/kg. Root and stem bark decoctions showed a significant drop in transaminases compared in CCl₄ control batch with respectively (63.83 %) and (61.36%) hepatoprotection according to the ALT values. The leaves exhibited moderate activity (42.93% hepatoprotection).

Thus, in addition to roots, the stem barks can be used in the management of liver disease.

Keywords: *Entada africana* – liver disease – hepatoprotective activity – Acute toxicity

¹ Faculté de Pharmacie, Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), BP 1805 Mali

² Laboratoire de Pharmacognosie UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët Boigny, BP V 34 Côte d'Ivoire

³ Département de Médecine Traditionnelle, Bamako, BP 1746 Mali

* Email auteur correspondant : mahamanehaidara83@gmail.com

Introduction

Entada africana est une plante très répandue en Afrique (1). Elle est utilisée pour la prise en charge de nombreuses pathologies dont les hépatites (2). Les racines réduites en poudre sont fébrifuges, utilisées contre l'ictère, les piqûres de serpents, les arthrites, le paludisme et l'anémie (3). Au Sénégal, les écorces de tronc sont utilisées comme antitussif, antiseptique, cicatrisant des plaies et pour le traitement des bronchites, et des blessures (4). Les feuilles en application directe empêchent la suppuration des plaies et en infusion, elles sont indiquées comme tonique et pour traiter les maux d'estomac (3).

Les études des propriétés pharmacologiques ont démontré que les racines ont des activités immunomodulatrices (5); antivirales (6,7), antibactériennes (8,9) hépatoprotectrices (10), antitussives (11), antioxydantes (12,13), antiprolifératives (14,15), anti-angiogéniques (16), contre la dysménorrhée (17), etc.

Les écorces de tronc ont présenté des propriétés ; antibactériennes (13,18–21), antivirales (6,22), antioxydantes (20,23–25), antifongiques (26), antiinflammatoires (27,28), antiprolifératives (14), d'induction de translocation nucléaire (24,29), hépatoprotectrices (29,30), antalgiques (31), etc.

Les études menées sur les feuilles ont montré des propriétés antioxydantes (23), antiulcéreuses (32), hémolytiques, antibactériennes, antifongiques (26) antiinflammatoires (33), antiplasmodiales (26,34) etc.

Une étude clinique faite sur le décocté de racines a montré qu'après un mois et demi de traitement des patients ayant l'hépatite B, l'ictère disparaît dans 93,33 % des cas avec normalisation à 100 % des transaminases (alanines aminotransférases : ALAT et aspartates aminotransférases : ASAT) (35).

Au Mali, le Département Médecine Traditionnel (DMT), une structure spécialisée dans la recherche sur la médecine et la pharmacopée traditionnelles a mis au point des médicaments traditionnels améliorés (MTA) à la disposition de la population. Parmi ceux-ci, SAMANERE® est un médicament à base de racines de *Entada africana*. C'est un MTA largement utilisé dans la prise en charge des syndromes ictériques et des hépatites. La récolte croissante des racines pour satisfaire la demande en SAMANERE® peut endommager à la longue la plante. Cette étude a été initiée dans le but de trouver une alternative aux racines afin de préserver *Entada africana*. Son objectif était de faire une évaluation comparative de l'activité hépatoprotectrice des feuilles, écorces et racines de cette plante.

I. Matériel et méthodes

1.1. Matériel

1.1.1. Matériel végétal

Les échantillons de feuilles, d'écorces de tronc et de racines ont été récoltés à Koulikoro, une localité située au centre du Mali en mai 2010. Ils ont ensuite été identifiés par le service d'ethnobotanique et des matières premières du DMT. Des spécimens des drogues sont disponibles à l'herbier du DMT sous les numéros ; herbier n° 2368/DMT, droguier n° 0046/DMT et droguier n° 0047/DMT ; respectivement pour les feuilles, les écorces de tronc et les racines. Les échantillons ont été séchés à l'ombre pendant 4 semaines et ensuite pulvérisés avec un broyeur de type Resch 1430 rpm.

1.1.2. Matériel animal et déclaration éthique

Les tests ont été menés sur des souris femelles Albinos Swiss de masses comprises entre 24,27 et 40,11 g et des rats mâles et femelles blancs de la lignée Wistar de masses comprises entre 81,79 – 214 g. Les animaux ont été maintenus dans des conditions standards de laboratoire (25° C et un cycle de lumière / obscurité, c'est à dire 12/12) et nourris de la nourriture standard et de l'eau de robinet. Les exigences en matière de bien-être animal ont été strictement prises en compte au cours de ces expériences.

1.1.3. Réactifs

Les réactifs utilisés dans cette étude étaient constitués du kit d'aspartate aminotransférase, ASAT et d'alanine aminotransférase, ALAT (fournis par Biolabo) ; du tétrachlorure de carbone, CCl₄ (99 %, produit de Fisher) et de la silymarine (S0292, Sigma-Aldrich).

1.2. Méthodes

2.1. Extraction

Les extraits utilisés étaient des décoctés à 10 %. Cent grammes de chaque organe de drogue ont été mélangés à un litre d'eau. L'ensemble a été porté à ébullition pendant quinze minutes. La solution obtenue a été filtrée, concentrée avec l'évaporateur rotatif à 50° C puis lyophilisée. Le rendement d'extraction pour chaque extrait a été calculé.

2.2. Détermination de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été déterminée sur des lots de trois souris femelles albinos Swiss en utilisant les lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques, OCDE (36).

Les souris ont été pesées et mises à jeun pendant quatorze heures. Les extraits ont été ensuite administrés par gavage à la dose unique de 2000 mg/kg. Le lot témoin a reçu seulement de l'eau distillée.

Les souris ont été observées individuellement. Une première phase d'observation a consisté à les observer durant les quatre heures qui ont suivies l'administration pour noter les effets et les morts immédiats. La deuxième phase d'observation s'était effectuée quotidiennement pendant quatorze jours pour noter les effets et morts tardifs. Une fiche individuelle a été établie pour chaque animal permettant de noter le nombre de morts et les différents changements pouvant survenir tels que les modifications de la disposition des poils, les difficultés respiratoires, l'incapacité à se déplacer ou à faire des mouvements, les tremblements et convulsions.

2.3. Détermination de l'activité hépatoprotectrice

L'activité hépatoprotectrice des extraits a été évaluée chez des rats en utilisant la méthode décrite par Sanogo *et al.* (10). Les rats ont été divisés au hasard en six groupes de cinq et traités par gavage une fois par jour pendant 7 jours. Les groupes I et II ont reçu l'eau distillée. Le groupe III a reçu la silymarine (100 mg/kg). Les groupes IV – VI ont reçu les extraits des différentes parties de *Entada africana* à des doses de 190 mg/kg (feuilles) ; 110 mg/kg (écorces de tronc) et 100 mg/kg (racines). Ces doses ont été choisies en fonction du rendement des extraits et correspondent à un kilogramme de poudre d'organe. Une heure après le traitement du 7^{ème} jour, les rats des groupes II – VI ont été intoxiqués par voie intrapéritonéale avec du CCl₄ dilué à 50 % dans l'huile d'olive (0,5 mL/kg). Le sang caudal a été prélevé et recueilli dans des tubes secs puis centrifugé à 2500 rpm, 24 heures après intoxication. Les transaminases, alanine amino-

transférase (ALAT) et aspartate amino-transférase (ASAT) ont été dosées dans le sérum par méthode colorimétrique. Le pourcentage d'hépatoprotection contre le CCl₄ a été calculé pour chaque groupe selon la formule suivante :

$$\% \text{ hépatoprotection} = \frac{(A - B)}{A} \times 100$$

A : données du lot témoin ayant reçu le CCl₄ sans traitement

B : données du groupe traité avec les extraits ou le médicament de référence

2.4. Analyse statistique des données

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm SEM (erreur standard de la moyenne) et analysés en utilisant le logiciel Graph Pad Prism. Les comparaisons ont été effectuées par une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) suivie de la méthode de comparaison multiple de Dunnett. Les différences étaient considérées significatives si $P < 0,05$.

II. Résultats

2.1. Rendement des extraits

Le rendement le plus élevé a été obtenu avec les extraits des feuilles (18,62 %) suivi de ceux des écorces de tronc et des racines qui étaient respectivement de 10,96 et de 9,86 %.

2.2. Toxicité des extraits

Les extraits aqueux de racines, d'écorces de tronc et de feuilles n'ont pas entraîné de mortalité ou de changements majeurs de comportement chez les animaux de laboratoire. Ceci indique que la dose toxique de ces extraits est supérieure à 2000 mg/kg chez les souris albinos Swiss.

2.3. Effet hépatoprotecteur des extraits

L'administration intrapéritonéale de la solution de CCl₄ a causé des dommages hépatiques chez les rats utilisés. Ces dommages ont entraîné une nette augmentation du taux des transaminases (ALAT et ASAT).

L'administration orale du décocté des racines (100 mg/kg), des écorces de tronc (110 mg/kg) et des feuilles (190 mg/kg) de *Entada africana* a provoqué une baisse significative des transaminases (Tableau II). La meilleure activité hépatoprotectrice a été obtenue avec le décocté des racines (63,83 et 63,04 % d'hépatoprotection). Un résultat similaire a été obtenu avec le décocté des écorces de tronc avec 61,36 et 61,22 % d'hépatoprotection. Dans ces conditions expérimentales, la plus faible activité hépatoprotectrice a été obtenue avec le décocté des feuilles (42,93 et 48,35 % d'hépatoprotection). Des pourcentages d'hépatoprotection de 70,41 et 65,45 selon les valeurs respectives de l'ALAT et de l'ASAT a été obtenu avec la sylimarine utilisée comme référence (Tableau I).

Tableau I : Effet de l'administration quotidienne pendant 7 jours des extraits sur les transaminases avec entre parenthèse les pourcentages d'hépatoprotection.

Groupes (Doses)	ALAT (UI/L)	ASAT (UI/L)
Témoin Normal	107,20±5,97	224,60±35,61
Témoin CCl ₄	377,80±23,76	645,40±22,04
Racines (100 mg/kg)	136,60±8,17*** (63,83)	239,40±4,27*** (63,04)
Ecorces de tronc (110 mg/kg)	146,00±25,05** (61,36)	251,20±14,15*** (61,22)
Feuilles (190 mg/kg)	215,60±11,26** (42,93)	334,60±19,97*** (48,35)
Sylimarine (100 mg/kg)	111,80±14,44** (70,41)	223,80±6,53*** (65,45)

Les résultats sont exprimés en Moyenne ± Déviation standard.

*** Très très significatif $P < 0,0001$:

** Très significatif $p < 0,001$.

III. Discussion

Ce travail visait à étudier l'activité hépatoprotectrice des décoctés trois organes de *Entada africana*.

Les extraits des feuilles ont présenté le rendement d'extraction le plus élevé. Ce résultat suggère que le décocté des feuilles est plus riche en substances hydrosolubles que ceux des deux autres organes. Les résultats des extraits de racines étaient similaires à ceux de Sanogo *et al.* (10) qui ont également obtenu un rendement de 9,80 % avec le décocté de racines. En 2015, Sogoba a mené des investigations sur 16 échantillons de racines de *Entada africana*, quatre de ses décoctés avaient présenté des rendements supérieurs à 9,86 % (37).

L'étude de toxicité a montré que les extraits ne sont pas toxiques jusqu'à la dose de 2000 mg/kg. Par conséquent, selon le système de classification mondialement harmonisé de l'OCDE (36), les extraits de *Entada africana* peuvent être classés dans la catégorie 5 et considérés comme faiblement toxiques par voie orale. Un essai de toxicité mené par Hassan *et al.* (31) et réalisé sur des souris avait déjà fait état de faible toxicité d'un extrait de *Entada africana* en montrant que la fraction d'acétate d'éthyle d'écorces de tronc pouvait être utilisée sans danger jusqu'à une dose de 3,8 g/kg de poids corporel. Une évaluation de toxicité aiguë sur des souris également avait plutôt montré une toxicité moyenne avec des DL₅₀ de 146,7 et 249,9 mg/kg respectivement pour les extraits éthanoliques d'écorces de tronc et de feuilles (13).

Dans cette étude, les extraits des trois organes de *Entada africana* ont été testés pour rechercher l'effet protecteur et régénérateur sur le foie altéré par le CCl₄. Cette substance a été longtemps utilisée chez les animaux de laboratoire pour induire des dommages hépatiques lors des études expérimentales (10,38). Le CCl₄ agit par induction d'inflammation, de fibrose, de cirrhose et de stéatose ou encore de nécrose hépatocytaire centrolobulaire accompagnée d'ictère. Sa toxicité hépatique est médiée par le stress oxydatif et des lésions inflammatoires dues à la formation des radicaux libres. Le CCl₄ par lui-même n'est pas cytotoxique pour le foie mais ses produits métaboliques sont responsables de sa toxicité. Il est métabolisé au niveau des hépatocytes en libérant des radicaux libres : le trichlorométhyl (CCl₃^o) qui est peu réactif. Le CCl₃^o se transforme rapidement en radical trichlorométhyl peroxy (CCl₃OO^o), radical hautement réactif (39). Les

racines et les écorces de tronc ont présenté des activités hépatoprotectrices significatives et similaires contre l'hépatotoxicité provoqué par le CCl₄. Ces résultats suggèrent que les écorces de tronc peuvent être utilisées en alternative des racines

En général, la normalisation du taux des transaminases correspond à une réparation du parenchyme hépatique et une régénération des hépatocytes (40). Basé sur cette hypothèse, les décoctés des racines, des écorces de tronc et des feuilles de *Entada africana* mais plus particulièrement les décoctés des racines et des écorces de tronc favoriseraient la réparation du parenchyme hépatique et la régénération des hépatocytes.

Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres auteurs qui avaient également démontré que une activité hépatoprotectrice des extraits des racines (10) et des écorces de tronc (29,30) de *Entada africana*.

Nombreux sont les auteurs qui ont mis en évidence les propriétés antiradicalaires et antioxydantes des extraits de *Entada africana* (23,24), suggérant que l'activité hépatoprotectrice des décoctés de cette plante sur l'hépatotoxicité induite par le CCl₄ pourrait être due en partie à l'inhibition des radicaux libres (radical trichlorométhyl, radical trichlorométhyl peroxy).

Conclusion

Les résultats de cette étude confirment l'efficacité des racines « SAMANERE® » et des écorces de tronc de *Entada africana* dans la prise en charge des hépatites. L'ensemble des résultats permet de proposer un nouveau MTA en base d'écorces de tronc de *Entada africana* en plus de « SAMANERE® ». Cela réduira considérablement la quantité de racines utilisée.

Références bibliographiques

1. **Maydell H von.** Arbres et arbustes du Sahel: leurs caractéristiques et leurs utilisations. Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ)/GmbH, Eschborn. 1983;
2. **Adjanohoun, E., M.R.A. Ahyi, J.J. Floret, S. Guinko, M. Koumaré, A. M. R. Ahyi, J. Raynal.** Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali. Paris, Agence de Coopération Culturelle et Technique. Paris; 1981. 291 p.
3. **Malgras D.** In: Arbres et arbustes guérisseurs des savanes maliennes. Paris: Edits. Karthala; 1992.
4. **Kerharo J, Adams J.** In: La Pharmacopée Sénégalaise Traditionnelle Plantes médicinales et Toxiques. Paris: Edition Vigot et Frères; 1974.
5. **Diallo D, Paulsen BS, Liljebäck TH, Michaelsen TE.** Polysaccharides from the roots of *Entada africana* Guill. et Perr., Mimosaceae, with complement fixing activity. *Journal of Ethnopharmacology.* 2001;74(2):159-71.
6. **Silva O, Barbosa S, Diniz A, Valdeira M, Gomes E.** Plant extracts antiviral activity against Herpes simplex virus type 1 and African swine fever virus. *International Journal of Pharmacognosy.* 1997;35(1):12-6.
7. **Keita A, Renaudet J, Giroud S, Grance J, Deloigne R.** Effet antiviral de deux plantes de la pharmacopée malienne sur la multiplication du virus de l'hépatite A in vitro: *Phyllanthus amarus* et *Entada africana*. *Revue Méd Pharm Afr.* 1994;8:3-5.
8. **Silva O, Duarte A, Cabrita J, Pimentel M, Diniz A, Gomes E.** Antimicrobial activity of Guinea-Bissau traditional remedies. *Journal of Ethnopharmacology.* 1 janv 1996;50(1):55-9.

9. **Mann A, Amupitan JO, Oyewale AO, Okogun JI, Ibrahim K, Oladosu P, et al.** Evaluation of in vitro antimycobacterial activity of Nigerian plants used for treatment of respiratory diseases. *African Journal of Biotechnology*. 2008;7(11).
10. **Sanogo R, Germanò MP, D'Angelo V, Guglielmo M, De Pasquale R.** Antihepatotoxic properties of *Entada africana* (Mimosaceae). *Phytotherapy Research*. 1998;12(S1):S157-9.
11. **Occhiuto F, Sanogo R, Germano MP, Keita A, D'ANGELO V, De Pasquale R.** Effects of some Malian medicinal plants on the respiratory tract of guinea-pigs. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 1999;51(11):1299-303.
12. **Montoro P, Braca A, Pizza C, De Tommasi N.** Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species. *Food chemistry*. 2005;92(2):349-55.
13. **Tibiri A, Banzouzi JT, Traore A, Nacoulma GO, Guissou IP, Mbatchi B.** Toxicological assessment of methanolic extract of *Entada africana* Guill. And per., mimosaceae. *Int J Phamarcol*. 2007;3(5):393-9.
14. **Haïdara M.** Caractérisation sur un modèle cellulaire d'hépatocarcinome humain de l'effet cytotoxique des extraits de *Entada africana* Guill et Perr., *Erythrina senegalensis* DC. et *Securidaca longipedunculata* Fresen utilisés en médecine traditionnelle au Mali [Master 2 Recherche en Pharmacologie]. [Toulouse]: Université Paul Sabatier; 2013.
15. **Cioffi G, Dal Piaz F, De Caprariis P, Sanogo R, Marzocco S, Autore G, et al.** Antiproliferative triterpene saponins from *Entada africana*. *Journal of natural products*. 2006;69(9):1323-9.
16. **Germanò MP, Certo G, D'Angelo V, Sanogo R, Malafronte N, De Tommasi N, et al.** Anti-angiogenic activity of *Entada africana* root. *Natural product research*. 2015;29(16):1551-6.
17. **Mvondo MA, Minko Essono S, Bomba Tatsinkou FD, Ateba SB, Njamen D.** The root aqueous extract of *Entada africana* Guill. Et Perr.(Mimosaceae) inhibits implant growth, alleviates dysmenorrhea, and restores ovarian dynamic in a rat model of endometriosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017.
18. **Akinsinde KA, Olukoya DK.** Vibriocidal activities of some local herbs. *Journal of diarrhoeal diseases research*. 1995;127-9.
19. **Ifemeje JC, Egbuna C, Udedi SC, Iheukwumere HI.** Phytochemical and in vitro antibacterial evaluation of the ethanolic extract of the stem bark of *Entada africana* Guill. & Perr and *Sarcocephalus latifolus*. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. 2014;4(6):584.
20. **Kwaji A, Adamu HM, Chindo IY.** Phytochemical analysis, Antibacterial and Antioxidant activities of *Entada africana* Guill. and Perrott Stem bark extracts. *Research Journal of Chemical Sciences* 2017;7(10):10-5.
21. **Tchana ME, Fankam AG, Mbaveng AT, Nkwengoua ET, Seukep JA, Tchouani FK, et al.** Activities of selected medicinal plants against multi-drug resistant Gram-negative bacteria in Cameroon. *African Health sciences*. 2014;14(1):167.
22. **Galani Tietcheu BR, Sass G, Njyou NF, Mkounga P, Tiegs G, Moundipa PF.** Anti-hepatitis C virus activity of crude extract and fractions of *Entada africana* in genotype 1b replicon systems. *The American journal of Chinese medicine*. 2014;42(04):853-68.
23. **Tibiri A, Sawadogo RW, Ouedraogo N, Banzouzi JT, Guissou IP, Nacoulma GO.** Evaluation of antioxidant activity, total phenolic and flavonoid contents of *Entada africana* Guill. et Perr.(Mimosaceae) organ extracts. *Research Journal of Medical Sciences*. 2010;4(2): 81-7.

- 24. Njyou FN, Amougou AM, Tsayem RF, Manjia JN, Rudraiah S, Bradley B, et al.** Antioxidant fractions of *Khaya grandifoliola* C. DC. and *Entada africana* Guill. et Perr. induce nuclear translocation of Nrf2 in HC-04 cells. *Cell Stress and Chaperones*. 2015;20(6):991-1000.
- 25. Mbaïhougadóbé S, Ngakegni-Limbili AC, Gouollaly T, Koane J-N, Ngaïssona P, Loumpangou CN, et al.** Evaluation de l'activité anti-oxydante de trois espèces de plantes utilisées dans le traitement de la goutte au Tchad. *Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine*. 2017;18(2):28-35.
- 26. Karou SD, Tchacondo T, Ouattara L, Anani K, Savadogo A, Agbonon A, et al.** Antimicrobial, antiplasmodial, haemolytic and antioxidant activities of crude extracts from three selected Togolese medicinal plants. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. oct 2011;4(10):808-13.
- 27. Owona BA, Njyou NF, Laufer S, Moundipa PF, Schluesener HJ.** A fraction of stem bark extract of *Entada africana* suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW 264.7 cells. *Journal of ethnopharmacology*. 2013;149 (1):162-8.
- 28. Owona BA, Njyou NF, Laufer SA, Schluesener HJ, Moundipa PF.** *Entada africana* fraction CH 2 Cl 2/MEOH 5% inhibits inducible nitric oxide synthase and pro-inflammatory cytokines gene expression induced by lipopolysaccharide in microglia. *BMC complementary and alternative medicine*. 2013;13(1):1-7.
- 29. Kouam AF, Owona BA, Fifen R, Njyou FN, Moundipa PF.** Inhibition of CYP2E1 and activation of Nrf2 signaling pathways by a fraction from *Entada africana* alleviate carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Heliyon*. 2020;6(8):e04602.
- 30. Njyou FN, Kouam AF, Simo BFN, Tchana AN, Moundipa PF.** Active chemical fractions of stem bark extract of *Khaya grandifoliola* C. DC and *Entada africana* Guill. et Perr. synergistically protect primary rat hepatocytes against paracetamol-induced damage. *BMC complementary and alternative medicine*. 2016;16(1):1-11.
- 31. Hassan LG, Mshelia HE, Umar KJ, Kangiwa SM, Ogbiko C, Yusuf AJ.** Analgesic activity and toxicity profile of the ethylacetate extract of the stem bark of *Entada africana* (Fabaceae) Guill. et Perr. *ASUU J Sci-A J Res Dev*. 2017;4(1):114-21.
- 32. Obidike IC, Emeje MO.** Microencapsulation enhances the anti-ulcerogenic properties of *Entada africana* leaf extract. *Journal of ethnopharmacology*. 2011;137(1):553-61.
- 33. Ezenyi IC, Ranarivelo L, Oluwakanyinsola SA, Emeje M.** Analgesic, anti-inflammatory, and heme biomineralization inhibitory properties of *Entada africana* ethanol leaf extract with antiplasmodial activity against *Plasmodium falciparum*. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2013;25(2):217-23.
- 34. Ezenyi IC, Salawu OA, Kulkarni R, Emeje M.** Antiplasmodial activity-aided isolation and identification of quercetin-4'-methyl ether in *Chromolaena odorata* leaf fraction with high activity against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Res*. 1 déc 2014;113(12):4415-22.
- 35. Douaré I.** Contribution à l'étude clinique d'une préparation traditionnelle utilisant les racines de *Entada africana* (Guil et Perr). [Thèse de Médecine]. [Mali]: Bamako; 1991.
- 36. Organisation de Coopération pour le Développement Economique (OCDE).** Ligne Directrice De L'OCDE Pour Les Essais De Produits Chimiques Toxicité orale aiguë - Méthode par classe de toxicité aiguë. 2001.

- 37. Sogoba MN.** Contrôle de qualité du MTA SAMANERE : racines de *Entada africana* (Guill. Et Perr), (Léguminosae) récoltées dans seize localités du Mali. [Thèse de Pharmacie]. [Mali]: Bamako; 2016.
- 38. Yesufu HB, Bassi PU, Khan IZ, Abdulrahaman FI, Mohammed GT.** Phytochemical screening and hepatoprotective properties of the aqueous root bark extract of *Sarcocephalus latifolius* (Smith) Bruce (African Peach). *Archives of Clinical Microbiology*. 2010;1 (2).
- 39. Zellige R, Ziada S, Mezahem TE.** Evaluation de l'activité antioxydante et hépatoprotectrice de deux plantes locale: *Ecballium elaterium* et *Tamus communis* de la région d'El Aouna. Université de Jijel; 2018.
- 40. Thabrew MI, Joice P, Rajatissa W.** A comparative study of the efficacy of *Pavetta indica* and *Osbeckia octandra* in the treatment of liver dysfunction. *Planta medica*. 1987;53(03):239-41.