

Toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea* (L) Wight et Arv (Mimosaceae)

Stanislas SAWADOGO¹, Sagazaga Drissa SANOU^{1*}, Anankpètinan Prosper DABIRE¹,
Stéphane TANGUY², Gourounga Raymond BELEMOUGRI¹, François BOUCHER²,
Joël de LEIRIS² et Laya SAWADOGO¹

¹ Université OUAGA I Pr Joseph KI-ZERBO, UFR Sciences de la Vie et de la Terre, Laboratoire de Physiologie animale, 03 BP 7021 Ouagadougou 03, Burkina Faso

² Université de Grenoble, Équipe Cœur et Nutrition, TIMC-PRETA UMR 5525, France

* Correspondance, courriel : sanoudrissa82@yahoo.fr

Résumé

Dichrostachys cinerea est une plante médicinale Soudano-sahélienne utilisée dans la médecine Traditionnelle africaine. Dans le but de déterminer l'innocuité de l'extrait aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea* (EADC), une étude de la toxicité aiguë et subaiguë a été réalisée selon la méthode OCDE. L'étude de la toxicité générale aiguë a été réalisée par des essais limites. Dans l'étude de la toxicité subaiguë qui a duré 28 jours, 4 lots ont été constitués dont un lot témoin qui a reçu de l'eau distillée et les 3 autres lots ont reçu quotidiennement différentes doses de l'EADC : 200, 400, 800 mg/kg de pc. Les résultats obtenus montrent que la DL₅₀ est supérieure à 4000 mg/kg de pc. Elle permet de le classer l'extrait aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea* en catégorie 5 selon les échelles de toxicité de l'OCDE. Cette catégorie regroupe les produits de plus faible toxicité. Le poids corporel des souris, le poids relatif du cœur, des poumons, du foie, des reins et de la rate n'ont présenté aucune variation significative par rapport au lot témoin. Par contre, les constantes hématologiques et biochimiques montrent respectivement une inversion de la formule leucocytaire et une baisse significative du taux d'urée et de triglycérides à la dose de 800 mg/kg de pc. L'analyse histopathologique révèle de discrètes nécroses lobulaires du foie et une discrète congestion vasculaire sans infiltration inflammatoire rénale à la dose de 800 mg/kg de pc. Cette étude nous montre que les feuilles de *Dichrostachys cinerea* sont faiblement toxiques justifiant en partie son utilisation dans la médecine traditionnelle.

Mots-clés : *Dichrostachys cinerea*, toxicité aiguë, toxicité subaiguë, triglycérides.

Abstract

Acute and Subacute toxicity study of aqueous extract of *Dichrostachys cinerea* (L) Wight et Arv (Mimosaceae)

Dichrostachys cinerea is a Sudano-Sahelian medicinal plant used in traditional African medicine. In order to determine the innocuousness of *Dichrostachys cinerea* leaves aqueous extract (DCLAE), an acute and subacute toxicity study was conducted using the OECD method. General acute toxicity study was performed by limit tests. In a 28-day subacute toxicity study, 4 batches were constituted including one control batch that received distilled water and the remaining 3 batches received different doses of DCLAE : 200, 400, 800 mg/kg of body

weight. LD₅₀ is greater than 4000 mg/kg and the body weight of the mice as well as the relative weight of the organs (heart, lungs, liver, kidneys and spleen) did not vary significantly between the treated batches and the control one. The hematological and biochemical analyzes showed respectively a reversal of the leucocyte formula and a significant decrease of the urea and triglycerides rate at a dose of 800 mg/kg. The histopathological study revealed discrete lesions of liver lobular necrosis and a discrete vascular congestion without inflammatory infiltration in the kidneys at a dose of 800 mg/kg. LD₅₀ enables its classification into Category 5 according to the OECD's Globally Harmonized Classification System (GHS), the category that groups together lower toxicity products. This low toxicity partly justifies its use in traditional medicine.

Keywords : *Dichrostachys cinerea*, acute toxicity, subacute toxicity, triglycerides.

1. Introduction

La phytothérapie constitue un des fondements de la médecine traditionnelle africaine. Les recettes thérapeutiques transmises de génération en génération sont en grande partie des préparations à base de plantes et répondent aux besoins médicamenteux de la population africaine. En effet, 95 % de ces besoins sont couverts par les plantes [1, 2]. Bon nombre de personnes pensent que les plantes médicinales sont naturelles et inoffensives à l'inverse des médicaments industriels. Des études ont montré que la phytothérapie peut provoquer des atteintes toxiques de certains organes parmi lesquels on peut citer les reins, le foie, le cœur et les poumons. Plusieurs cas d'hépatites ont été observés dans bon nombre de pays chez des patients utilisant des plantes médicinales [2, 3]. *Dichrostachys cinerea* est un buisson épineux ou arbre avec un feuillage fin. C'est une plante Soudano-sahélienne utilisée dans la prise en charge de nombreuses pathologies telle la drépanocytose, le paludisme, les troubles sensoriels, les troubles respiratoires les maladies mentales, la dysenterie et comme anti-inflammatoire [4, 5]. Des études pharmacologiques ont rapporté des effets antifalcémiques et antispasmodiques des extraits de feuilles de *Dichrostachys cinerea* [6, 7]. Aussi, des travaux de recherche ont montré que l'extrait de feuilles de cette espèce a également des propriétés antivirales et antiparasitaires [8, 9]. En milieu traditionnel, les extraits aqueux sont les plus utilisés et à notre connaissance, peu d'études de toxicité de l'extrait aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea* ont été rapportées. Ainsi, nous avons réalisé l'étude de la toxicité aiguë et subaiguë de cet extrait chez des souris pour évaluer son innocuité par la détermination de sa dose létale 50 % (DL₅₀), ses effets sur les organes vitaux et en fin sur les paramètres biochimiques et hématologiques.

2. Matériel et méthodes

2-1. Matériel végétal

Les feuilles de *Dichrostachys cinerea* ont été obtenues à Zagtoui une localité périphérique de Ouagadougou. L'identification a été effectuée par le laboratoire de Biologie et de physiologie végétale de l'Université Ouaga I Pr Joseph KI-ZERBO et un herbier a été déposé dans son centre d'information sur la biodiversité sous le numéro 17242, échantillon N° 6881. Les feuilles de *Dichrostachys cinerea* ont été séchées à l'ombre pendant quatorze jours dont les cinq premiers jours sous ventilation et ensuite broyées et tamisées pour obtenir une poudre fine.

2-2. Préparation de l'extrait aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea*

L'extrait de *Dichrostachys cinerea* est obtenu en mélangeant 100 g de poudre végétale dans 1500 mL d'eau distillée. L'ensemble est homogénéisé et laissé en macération sous agitation magnétique pendant 24 heures

à la température ambiante du Laboratoire. Ensuite, le macéré est filtré trois fois sur coton hydrophile, lyophilisé et conservé à l'abri de la lumière dans des flacons non transparents. Le rendement de l'extrait est de 11,6 %. Le rendement s'obtient en divisant la masse de l'extrait par celle de la poudre mise à macéré et le tout multiplié par cent.

2-3. Matériel animal

Des souris de souche NMRI âgées de 6 semaines, pesant entre 21 et 26 g ont été utilisées pour les tests de toxicité aiguë et subaiguë. Ce sont des souris mâles et femelles de l'animalerie de l'UFR/SVT de l'Université Ouaga I Pr Joseph KI-ZERBO. Elles sont élevées dans les conditions standards de température stable (24 ± 2 °C), d'éclairage de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité et ont accès libre à l'eau et aux granulés.

2-4. Toxicité aiguë

Une étude d'orientation a été réalisée dans un premier temps qui a consisté à répartir 6 souris femelles en 2 lots de 3. Le premier et le deuxième lot ont reçu respectivement une dose unique de 2000 mg/kg de poids corporel (pc) et de 4000 mg/kg de pc respectivement par gavage à l'aide d'une sonde. Une étude principale est réalisée après l'étude d'orientation par un essai limite de 4000 mg/kg de pc. Les souris sont mises à jeun 4 heures avant l'administration. Par la suite elles sont observées pendant une heure pour déterminer les toxidromes puis elles sont réalimentées en eau et en nourriture. Les animaux sont suivies quotidiennement pendant 2 semaines en vue de noter tout changement de comportement et de dénombrer les morts pour la détermination de la dose létale 50 (DL₅₀) [10, 11].

2-5. Toxicité subaiguë

L'étude de la toxicité subaiguë a été réalisée suivant le protocole 407 de l'OCDE [12, 13]. Des souris sont réparties en 4 lots de 8 animaux chacun (4 mâles et 4 femelles). Trois (3) lots reçoivent quotidiennement par gavage et pendant 28 jours, des doses d'extrait aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea* (200, 400 et 800 mg/kg de pc). Un lot témoin reçoit de l'eau distillée sur cette même période. Le poids de chaque animal est pris au début et toutes les semaines jusqu'à la fin du traitement. Au bout des 28 jours de traitement, les animaux sont mis à jeun pendant 12 heures puis anesthésiés à la kétamine plus xylazine (2 volumes de kétamine pour 1 volume de xylazine) à la dose de 1 ml/kg de pc. Un prélèvement de sang est réalisé dans des tubes EDTA pour le dosage des constantes hématologiques et biochimiques [14, 15]. Les constantes hématologiques suivantes sont évaluées par un compteur d'hématologie de marque mindray BC-3000Plus : les Leucocytes (GB), les Lymphocytes (lympho), les Granulocytes (Gran), les Monocytes (mono), les Hématies (GR), le taux d'hémoglobine (Hb), le volume globulaire moyen (VGM), l'hématocrite (Ht), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), les Plaquettes (PLT) et le volume plaquettaire moyen (MPV). Les constantes biochimiques sont dosées grâce au spectrophotomètre RMS/BCA 201 avec la méthode cinétique et point final. La concentration des lipoprotéines de basse densité (LDL) est obtenue par la formule de Friedewald ci-dessous. Le glucose est dosé grâce au glucomètre de marque Codefree. Les reins, le foie, le cœur, les poumons, et la rate sont prélevés et pesés. Les reins et le foie sont fixés au formol 10 % pour la réalisation des analyses histologiques.

2-6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques des résultats sont réalisées grâce au logiciel Graph Pad Prism 5.00. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm erreur standard sur la moyenne. Les degrés de significativité entre lots traités et témoin ont été mesurés par ANOVA à un facteur. Si $p < 0,05$, la différence est considérée comme significative, et si $p < 0,01$, cette différence est considérée comme très significative.

3. Résultats

3-1. Toxicité aiguë

Les résultats de la toxicité aiguë n'ont pas montré de signe de toxicité après l'administration de la dose de 4000 mg/kg de pc de l'extrait total aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea*, par voie orale. Aucun toxidrome n'a été relevé. Les souris ont toutes survécu après les 14 jours de test. La DL₅₀ de l'extrait total aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea* est donc supérieure à 4000 mg/kg de pc.

3-2. Toxicité subaiguë

Aucun comportement anormal n'a été observé au cours des 28 jours de traitement. Le poids corporel des animaux augmentait progressivement en fonction du temps. Celui des souris traitées avec l'extrait n'a pas changé significativement en fonction du temps par rapport aux témoins (**Tableau 1**). Il en est de même le poids relatifs des organes prélevés à la fin du traitement (**Tableau 2**). L'hémogramme n'a pas montré une modification significative du nombre des globules blancs et rouges ainsi que les plaquettes (**Tableau 3**). L'EADC a été sans effet significatif sur les constantes plasmatiques telles que : le glucose, la créatinine, les transaminases, les protéines totales, le cholestérol total, les HDL et LDL. Cependant, l'urée et les triglycérides ont connu une baisse significative (**Tableau 4**). Les analyses Histopathologiques du foie montrent de discrètes lésions de nécrose lobulaire ponctuée avec de rares hépatocytes apoptotiques et une congestion vasculaire faisant évoquer une toxicité minime. Cette congestion vasculaire observée sur les reins est discrète c'est-à-dire qu'elle ne provoque pas d'infiltration inflammatoire.

Tableau 1 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea* sur le poids corporel des souris

Doses d'EADC (mg/kg)	Temps de traitement (en semaines)				
	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
0	23,71 ± 0,66	27,47 ± 1,23	29,26 ± 1,17	30,45 ± 1,53	31,56 ± 1,51
200	23,44 ± 0,59	27,15 ± 0,99	28,62 ± 1,23	30,24 ± 1,49	29,07 ± 1,62
400	24,71 ± 0,50	27,27 ± 0,90	29,66 ± 0,72	29,91 ± 0,79	31,76 ± 0,94
800	23,6 ± 0,59	25,14 ± 0,59	27,47 ± 0,58	28,71 ± 0,90	29,85 ± 1,10

Le lot témoin traité à l'eau distillée correspond à 0 mg/kg ; 200, 400, 800 correspondent aux doses d'extrait administrées en mg/kg de poids corporel. Les données exprimées dans ce tableau sont des moyennes ± erreur standard sur la moyenne du poids corporel des souris avec n = 8.

Tableau 2 : Effets de l'extrait aqueux de *Dichrostachys cinerea* sur le poids relatif des organes prélevés chez les souris

Doses d'EADC (mg/kg)	Foie	Cœur	Poumons	Rate	Reins
0	4,77 ± 0,16	0,48 ± 0,02	0,68 ± 0,06	0,35 ± 0,02	1,18 ± 0,05
200	4,70 ± 0,14	0,47 ± 0,02	0,62 ± 0,05	0,34 ± 0,04	1,10 ± 0,05
400	4,80 ± 0,20	0,41 ± 0,04	0,62 ± 0,06	0,35 ± 0,01	1,13 ± 0,05
800	4,60 ± 0,19	0,40 ± 0,05	0,59 ± 0,04	0,35 ± 0,02	1,09 ± 0,06

Le lot témoin traité à l'eau distillée correspond à 0 mg/kg ; 200, 400, 800 correspondent aux doses d'extrait administrées en mg/kg de poids corporel. Les données exprimées dans ce tableau sont des moyennes du poids relatif des organes des souris avec n = 8.

Tableau 3 : Effets de l'extrait aqueux de *Dichrostachys cinerea* sur les constantes hématologiques

Doses (mg/kg)	0	200	400	800
WBC (10 ⁹ /L)	5,6 ± 0,83	5,78 ± 1,19	6,58 ± 0,48	3,98 ± 0,56
Lympho (%)	67,2 ± 2,60	69 ± 2,77	76,8 ± 1,93*	81,2 ± 0,42**
Gran (%)	29,8 ± 2,67	28,2 ± 2,73	20 ± 2,02*	16,2 ± 1,77**
Mono (%)	3 ± 0,31	2,8 ± 0,37	3 ± 0,32	2,6 ± 0,24
RBC (10 ¹² /L)	7,74 ± 0,14	8,23 ± 0,22	7,51 ± 0,62	7,53 ± 0,32
HGB (g/dl)	13,2 ± 0,13	13,48 ± 0,24	12,68 ± 0,97	12,76 ± 0,46
HCT (%)	38,92 ± 0,80	39,74 ± 1,14	36,34 ± 2,90	37,9 ± 1,58
MCV (fL)	50,36 ± 0,60	48,32 ± 0,45	48,52 ± 0,43	50,52 ± 1,93
MCH (pg)	17,02 ± 0,21	16,34 ± 0,15	16,88 ± 0,18	19,9 ± 0,18
MCHC (g/Dl)	33,9 ± 0,46	33,92 ± 0,45	34,9 ± 0,21	33,76 ± 1,40
PLT (10 ⁹ /L)	654,8 ± 39,80	663 ± 62,70	611,2 ± 63,88	550,6 ± 64,95
MPV (fL)	6,58 ± 0,26	6,56 ± 0,13	7 ± 0,35	6,4 ± 0,10

Le lot témoin traité à l'eau distillée correspond à 0 mg/kg ; 200, 400, 800 correspondent aux doses d'extrait administrées en mg/kg de poids corporel. Les données exprimées dans ce tableau sont les moyennes des paramètres hématologiques (Moyenne ± SEM, différence significative *P < 0,05 et **p < 0,01 comparée à la moyenne obtenue avec le lot témoin ; n = 5). Les Globules blancs ou Leucocytes (GB), les Lymphocytes (lympho), les Granulocytes (Gran), les Monocytes (mono), les Globules rouges ou Hématies (GR), le taux d'hémoglobine (Hb), le volume globulaire moyen (VGM), l'hématocrite (Ht), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), les Plaquettes (PLT), le volume plaquettaire moyen (VPM).

Tableau 4 : Effets de l'extrait aqueux de *Dichrostachys cinerea* sur les constantes Biochimiques

Doses (mg/kg)	0	200	400	800
Glucose (mmol/L)	17,06 ± 1,62	14,06 ± 1,70	16,4 ± 3,07	15,56 ± 2,11
Créatinine (µmol/L)	51,76 ± 5,94	49,2 ± 5,70	39,98 ± 2,25	43,72 ± 3,92
Urée (mmol/L)	10,91 ± 0,62	9,02 ± 0,47	8,92 ± 0,91	7,57 ± 0,55**
ALAT (UI/L)	112,18 ± 4,74	142,02 ± 15,71	115,72 ± 9,63	123,66 ± 11,44
ASAT (UI/L)	178,14 ± 17,42	163,02 ± 13,53	178,3 ± 17,36	221,32 ± 17,07
P T (mg/dl)	5,92 ± 0,68	5,30 ± 0,37	5,71 ± 0,28	4,89 ± 0,48
Cholest T (mmol/L)	2,64 ± 0,44	2,58 ± 0,21	2,54 ± 0,40	1,98 ± 0,31
T G (mmol/L)	1,90 ± 0,33	1,17 ± 0,25	1,38 ± 0,13	0,95 ± 0,04*
HDL (mmol/L)	0,73 ± 0,12	0,65 ± 0,05	0,67 ± 0,08	0,65 ± 0,08
LDL (mmol/L)	1,05 ± 0,28	1,40 ± 0,25	1,24 ± 0,33	0,9 ± 0,23

Le lot témoin traité à l'eau distillée correspond à 0 mg/kg ; 200, 400, 800 correspondent aux doses d'extrait administrées en mg/kg de poids corporel. Les données exprimées dans ce tableau sont les moyennes des paramètres biochimiques (Moyenne ± SEM, différence significative *P < 0,05 et **p < 0,01 comparée à la moyenne obtenue avec le lot témoin ; n = 5). La créatinine, l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'urée, les protides totaux (PT), le cholestérol total (cholest T), les triglycérides (TG), Les lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein, HDL), ont été déterminés par la méthode colorimétrique. Les lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoprotein ou LDL) ont été déterminées par la formule de Friedewald.

4. Discussion

L'étude de la toxicité aiguë de l'EADC montre que la dose létale 50 (DL₅₀) de cet extrait par voie orale chez les souris est supérieure à 4000 mg/kg de poids corporel. L'EADC est classé en catégorie 5 selon le système général harmonisé de classification de l'OCDE et c'est la catégorie de la plus faible toxicité [10]. Selon l'échelle de [16], l'EADC n'est presque pas toxique. Nos résultats sont comparables à ceux de certains auteurs qui ont également montré une DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg de pc. En effet, Il a été montré que la dose minimale létale de l'extrait méthanolique de feuilles de *Dichrostachys cinerea* est 3600 mg/kg de pc par voie orale [17]. En outre, d'autres travaux confirment que jusqu'à 2000 mg/kg de pc, l'extrait éthanolique de feuilles de *Dichrostachys cinerea* n'entraîne pas d'effet toxique [18]. L'étude de la toxicité subaiguë de l'EADC montre qu'il n'y a pas de modification comportementale chez les souris. Par contre, les constantes biochimiques étudiées indiquent une baisse significative du taux d'urée et de triglycérides. Les autres constantes biochimiques n'ont pas connu de modifications significatives. Des études antérieures ont mis en évidence la propriété des polyphénols entraînant une baisse du taux plasmatique des triglycérides et du cholestérol [19]. Des travaux phytochimiques antérieurs de l'extrait aqueux de feuilles de *Dichrostachys cinerea* ont montré la présence de polyphénols [20, 21]. Ce qui peut justifier la baisse du taux des triglycérides plasmatiques constatée dans notre étude. Les résultats des paramètres hématologiques montrent que l'extrait n'a pas d'effet significatif sur le nombre d'érythrocytes, de leucocytes et de thrombocytes. Cependant, une inversion de la formule leucocytaire est constatée par la baisse des granulocytes et la hausse des lymphocytes. Des études antérieures ont trouvé des résultats similaires suite à un traitement par la voie orale pendant trente jours de l'extrait méthanolique et acétonique d'écorces de tronc de *Dichrostachys cinerea*; une baisse significative du nombre des granulocytes particulièrement les neutrophiles et les éosinophiles est notée [22]. Les analyses histopathologiques ont montré une toxicité minime, même à forte dose, du foie et des reins. Une activité hépatoprotectrice de l'extrait méthanolique de *Dichrostachys cinerea* a été rapportée [17]. Ces résultats montrent une tolérance de l'EADC chez les souris.

5. Conclusion

Cette étude nous a permis de montrer que l'EADC peut être classé en catégorie 5 selon l'échelle de classification de l'OCDE. L'EADC est sans effet pathologique sur les constantes hématologiques et biochimiques mais présente une légère toxicité du foie et des reins à 800 mg/kg, ce qui mérite d'être élucidé par des études ultérieures plus approfondies. De façon générale, ces résultats attestent la tolérance de l'EADC chez la souris et pourraient être le cas chez l'homme. Cette tolérance justifierait en partie ses multiples utilisations dans la médecine traditionnelle. Nos résultats sont en faveur d'une utilisation de l'EADC comme un phytomédicament dans la médecine traditionnelle.

Références

- [1] - M. M. IWU, *CRC Press, London*, (1993)
- [2] - L. PEYRIN-BIROULET, H. BARRAUD, F. PETIT-LAURENT, D. ANCEL, J. WATELEL, L. CHONE, H. HUDZIAK, M-A. BIGARD, J-P. BRONOWICKI, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 28 (2004) 540 - 550
- [3] - M. NAJEM, R. BELAIDI, N. HAROUAK, E.H. BOUIAMRINE, J. IBIJBIJEN, L. NASSIRI, *Journal of Animal & Plant Sciences*, 35 (2) (2018) 5651 - 5673
- [4] - O. BEP, *Ed Cambridge University Press, London*, (1996) 375 p.

- [5] - P. ZERBO, J. MILLOGO/RASOLOUDIMBY, O. G. NACOULMA/OUEDRAOGO, P. VAN DAMME, *Bois et forêts des tropiques*, 307 (1) (2011)
- [6] - A. G. IRE-N'GUESSAN, N. G. KOUAKOU-SIRANSY, S. L. KOUAKOU, B. A. KAMENAN, A. T.L. DJADJI, D. P. ABROUGOUA, P. CHAMPY, B. J. KABLAN, V. LEBLAIS, *Pharm. Méd. Trad. Afr.*, 17 (1) (2014) 28 - 32
- [7] - S. SAWADOGO, S. D. SANOU, P. DABIRE, G. R. BELEMTOUGRI, L. SAWADOGO, J. LEIRIS, S. TANGUY, F. BOUCHER, *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 11 (5) (2018) 2016 - 2027
- [8] - D. I. VIOL, L. S. CHAGONDA, S. R. MOYO, A. H. MERICLI, *American Journal of Plant Sciences*, 7 (2016) 1538 - 1544
- [9] - R. T. EL-SHARAWY, A. ELKHATEEB, M. M. MARZOUK, R. R. A. EL-LATIF, S. E. ABDELRAZIG, M. A. EL-ANSARI, *J. App. Pharm. Sci*, 7 (09) (2017) 219 - 223
- [10] - OCDE *OCDE*, (2001) 14 p.
- [11] - K. Y. PING, I DARAH, Y. CHEN, S. SREERAMANAN, S. SASIDHARAN, *BioMed Res. Int* ID 182064, (2013) 14 p.
- [12] - OCDE, *OCDE*, (2008) 14 p.
- [13] - B. GANDHAREI, S. KAVIMANI, B. RAJKAPOOR, *J. Sci. Res.*, 5 (2) (2013) 315 - 324
- [14] - E. SACCHETTO, D. ALI, E. DUMONTET, D. LE CARRER, J-L. ORSONNEAU, O. DELAROCHE, E. BIGOT-CORBEL, *Ann. Biol. Clin.*, 72 (3) (2014) 337 - 50
- [15] - H. KAMALI, M. MOHRI, *Revue Méd., Vét.*, 166 (9 - 10) (2015) 275 - 279
- [16] - H. C. HODGE and J. H. STERNER, *American Industrial Hygien Association*, (1943) 10 - 93
- [17] - P. SURESH BABU, V. KRISHNA, K. R. MARUTHI, K. SHANKARMURTHY, K. RAMESH, K. R. BABU, *Pharmacognosy Res.*, 3 (1) (2011) 40 - 43
- [18] - E. SUSITHRA et S. JAYAKUMARI, *J. Pharm. Res.*, 10 (3) (2018) 361 - 366
- [19] - T. L. ZERN, K. L. WEST, M. L. FERNANDEZ, *The Journal of Nutrition*, 133 (7) (2003) 2268 - 2272
- [20] - R. AWORET-SAMSENY, A. SOUZA, F. KPAHE, K. KONATE, J. YDATTE, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 11 (1) (2011) 1 - 8
- [21] - J. O. NEONDO, C. M. MBITHE, P. K. NJENGA, C. W. MUTHURI, *International Journal of Medicinal Plant Research*, 1 (4) (2012) 032 - 037
- [22] - A. O. ABIBA, Thesis of Kenyatta University, (2013) 170