

Effet de l'association *Combretum micranthum* G. Don (Combretaceae) et *Cochlospermum tinctorium* A. Rich. (Cochlospermaceae) dans la prise en charge de l'hépatite virale B

Mouzouvi R.¹, Djègo J. G.^{2*}, Sehonou J.¹, Lalèyè A.¹, Priuli F.³, Bigot A.¹

¹ Unité de Formation et de Recherche en Pharmacie, Faculté des sciences de la Santé, Bénin

² Laboratoire d'Ecologie Appliquée, Faculté des Sciences Agronomiques, UAC, Bénin

Date de réception : 15 mars 2014 ; Date de révision : 1^{er} avril 2014 ; Date d'acceptation : 28 mai 2014

Résumé :

La prise en charge des hépatites virales B demeure une préoccupation surtout dans les pays en développement à cause du coût élevé du traitement moderne. Face à cela, de nombreux patients font recours aux plantes de la pharmacopée traditionnelle. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du remède à base de feuilles de *Combretum micranthum* et de racines de *Cochlospermum tinctorium*. A cet effet, vingt quatre patients âgés de 17 à 42 ans et porteurs d'Ag HBs ont été traités avec des préparations des deux plantes (décocté de *C. micranthum* et poudre de *C. tinctorium*). Les patients ont été suivis durant 90 jours. De l'analyse des résultats, dans l'ensemble une amélioration clinique et biochimique de l'état des patients a été remarquée. Après sept jours de traitement, une rémission des signes cliniques a été obtenue, une diminution significative des transaminases a été obtenue chez tous les patients à partir du premier mois de traitement (ALAT : $25,96 \pm 11,51$, $p = 0,000$; ASAT : $31,25 \pm 10,72$, $p = 0,000$). La disparition de l'AgHBs a été notée chez 4,17 % des patients après trois mois de suivi. Ces résultats, doivent être complétés par d'autres investigations pour la mise au point d'une forme thérapeutique efficiente qui contribuera à la prise en charge des hépatites virales B.

Mots clés : Hépatites virales, AgHBs, *Combretum micranthum*, *Cochlospermum tinctorium*, Bénin

Therapeutic effectiveness of association *Combretum micranthum* G Don (Combretaceae) and *Cochlospermum tinctorium* A. Rich. (Cochlospermaceae) in the coverage of the viral hepatitis B

Abstract:

The coverage of the viral hepatitis B lives one problem concern especially in developing countries because of the inaccessibility and the very high cost of the modern treatment. In front of it, the appeal to the plants of the traditional pharmacopoeia establishes a remedy for many patients. The objective of this study is to evaluate the effectiveness of one of these remedies with *Combretum micranthum* leaves and *Cochlospermum tinctorium* roots. To this end, the preparation of the both of plants were administrated to 24 patients from 17 to 42 years old and carriers of Ag HBs (decoction of *C. micranthum* and powder of *C. tinctorium*). The patients were examined for 90 days. Of the analysis of the results, a clinical and biochemical improvement of the state of the patients was noticed. After seven days of treatment, a forgiveness of the clinical signs has been observed; a significant decrease of transaminases was obtained at all the patient's from the first month of treatment (ALAT: $25,96 \pm 11,51$, $p = 0,000$; ASAT: $31,25 \pm 10,72$, $p = 0,000$). Furthermore, the disappearance of the AgHBs was noted at 4.7 % of the patients at the end of the study. These results must be completed by another investigations for formulating a efficient therapeutic form which will contribute to take care over viral hepatitis B.

Keywords: Viral hepatitis B, traditional pharmacopoeia, *Combretum micranthum*, *Cochlospermum tinctorium*, Benin

Introduction

Les hépatites virales B demeurent un problème préoccupant de santé publique surtout en Afrique sub-saharienne (Marcellin, 2007). Elles constituent la dixième cause de mortalité dans le monde avec un million de décès par an. Plus de deux milliards de personnes en sont atteintes dont 350 millions sont des porteuses chroniques (WHO, 2000). Au Bénin, la prévalence est estimée entre 6 à 8,35 % (Bigot et al., 1992). Ces infections virales sont les principales pourvoyeuses de cirrhose voire de carcinome hépatocellulaire (CHC) (Bigot et al., 1992). Ces derniers souvent découverts à l'occasion de complications, sont responsables d'une importante mortalité hospitalière : En 2004 vingt et un patients sur quarante trois (48,830%) étaient décédés de cirrhose ou de CHC en cours d'hospitalisation dans le service de gastroentérologie du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou (Kodjo et al., 2008). Ainsi, les hépatites virales sont fréquentes et graves. Elles

sont paradoxalement moins médiatisées et attirent moins l'attention que l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Par ailleurs, la prise en charge médicale moderne est complexe et revient énormément chère. Le coût de traitement avec les médicaments modernes actuellement disponibles en Afrique revient à 160 000 F CFA par semaine (soit 33 fois le salaire minimum interprofessionnel garanti). Le Bénin étant un pays aux ressources limitées, ce traitement ne peut y être utilisé à large échelle (Lee, 1997). De même, les traitements utilisés ont une efficacité modeste (60 %) et des effets secondaires parfois sévères (Claude, 2000). Ainsi, face à la grande fréquence des hépatites virales au Bénin et aux difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans la prise en charge médicale moderne, il devient impérieux de rechercher de nouvelles molécules antivirales ; celles-ci se doivent d'être si possible,

(*) Correspondance : Julien Gaudence Djègo ; e-mail : gdjgno@yahoo.fr ; tél. : (+229) 95165719

à la fois efficaces, bien tolérées et plus économiquement accessibles à la population. Les combretacées ont plusieurs utilisations en Afrique grâce à leur activité métabolique (de Morais Lima *et al.*, 2012), anti inflammatoire, antifongique (Eloff *et al.*, 2008), Analgésique (Ojewole, 2008) et anti oxydante (Touré *et al.*, 2011). *Combretum micranthum* est couramment utilisé en Afrique occidentale. Il a été cité dans la pharmacopée française en 1937 et dans celle africaine en 1985. Un essai clinique réalisé au Mali incluant des patients porteurs chroniques asymptomatiques de l'hépatite B chez qui *C. micranthum* a été administré a montré l'absence de clearance de l'Ag HBs. Il a été recommandé par l'auteur de réaliser des études complémentaires pour confirmer son efficacité et son innocuité chez les patients ayant une hépatite

virale symptomatique ou pour prévenir les conséquences à long terme des hépatites virales chroniques (Willcox *et al.*, 2011). *Cochlospermum tinctorium* est l'une des plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle en Afrique de l'ouest (Akpemi, 2011) et au Bénin en particulier (Sinsin *et al.*, 2000). Outre ses propriétés anti malariques, immunomodulatrices et antitumorales (Nergard *et al.*, 2005), on lui décrit une activité hépato protectrice (Diallo *et al.*, 1992). De nombreuses préparations traditionnelles sont donc utilisées au Bénin contre les hépatites virales. Parmi celles-ci, il n'y a l'association *Combretum micranthum-Cochlospermum tinctorium* dont l'efficacité biochimique mérite d'être évaluée en vue de sa sécurisation, de sa standardisation, de sa valorisation et de sa vulgarisation.

Methodologie

Cadre de d'étude : Notre étude a eu pour cadre, l'hôpital Saint Jean de Dieu de Tanguéta. Il s'agit d'un hôpital confessionnel situé au Nord du Bénin (Département de l'Atacora). Cet hôpital dispense des soins de qualité et accessibles à tous, ce qui explique la grande affluence des patients et leur multi nationalité. De plus, le bilan biologique comporte systématiquement le dosage des transaminases, la recherche de l'antigène HBs et d'anticorps HCV, constituant ainsi des avantages pour la phase de recrutement. Tous ces éléments ont motivé le choix de cet hôpital pour servir de cadre d'étude.

Type d'étude : Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique et ouverte qui a lieu à Tanguéta (Atacora-Bénin) de juin 2009 à octobre 2009.

Population cible et conditions de l'étude : La population cible de l'étude est constituée de patients porteurs d'antigène HBs qui sont suivis à l'hôpital Saint Jean de Dieu de Tanguéta. Ces patients ont été recrutés sur la base de consultation et de façon consécutive sur une période de deux mois. Les critères d'inclusions étaient : être un porteur chronique d'Ag HBs confirmé sur la base de la positivité du test ELISA ; avoir été dépisté au moins six mois avant le début de l'étude ; avoir un taux de transaminases supérieur à la normale (ASAT ≤ 34 UI/L dans les deux sexes ; ALAT ≤ 31 UI/L chez la femme et ≤ 40 UI/L chez l'homme) ; donner son consentement éclairé par écrit et être capable de se conformer au protocole du traitement. Un interrogatoire et un examen physique recherchant une éventuelle complication de l'hépatite virale, ainsi qu'un examen biologique ont été faits dans le cadre du recrutement. Ainsi, sur 100 patients consultés, seuls 50 patients répondant aux critères d'inclusion ont été retenus.

Après sélection, un bilan initial a été demandé à tous les patients et a comporté : la recherche de l'Antigène HBs, Le dosage de l'ASAT et de l'ALAT. Après ce bilan initial, le traitement a été initié avec les préparations à base des deux plantes :

Préparations et schéma du traitement

Remède à base de *C. micranthum*

Partie utilisée : Feuilles de *C. micranthum*

Dosage : chaque infusette pèse 5g.

Mode de préparation : Les feuilles de *C. micranthum* ont été récoltées et identifiées par un expert. Les feuilles ont été ensuite séchées à température ambiante puis broyées dans un moulin pour obtenir des feuilles de taille réduite. Les feuilles ainsi pulvérisées ont été conditionnées sous forme de dosettes. Pour la préparation, une infusette de 5 g est utilisée pour un litre (1L) d'eau.

Posologie et durée du traitement : La posologie utilisée au cours de l'étude est de 1l de décoction par jour pendant 90 jours consécutifs.

Remède à base de *C. tinctorium*

Partie utilisée : racine de *C. tinctorium*

Dosage : sachet de 50 g

Mode de préparation : L'identification de l'espèce a été faite par un expert en botanique. Les racines de *C. tinctorium* après récolte ont été séchées à température ambiante et réduites en petits morceaux avant d'être transformées en poudre.

Posologie et durée du traitement : Dans le cadre de cette étude, une cuillère à dessert (équivalent à environ 10 g) a été administrée en deux prises par jour (matin et soir) pendant dix jours successifs dans un mois. La durée totale de prise est donc de 30 jours sur trois mois. Après le traitement ainsi institué, des contrôles ont été réalisés au quatorzième jour (J₁₄), au trentième jour (J₃₀), au soixantième jour (J₆₀) et au quatre-vingt-dixième jour (J₉₀) permettant d'évaluer l'efficacité du produit. Des fiches de suivi de ces différentes variables ont été élaborées pour collecter les données de suivi.

Paramètres évalués : Les critères d'efficacité du traitement étaient : une rémission des signes cliniques présents à l'entrée de l'étude, une diminution ou une normalisation des transaminases ainsi qu'une disparition de l'Ag HBs.

Analyse statistique : Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS 17. Le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour des analyses de comparaison et de significativité au seuil de 0,05.

Limite de l'étude : Tous les critères d'inclusion qui sont recommandés pour décider d'un traitement en cas d'hépatite ne sont pas respectés car les moyens financiers faisaient défaut. La réalisation de la charge virale serait d'une grande utilité avant la mise en route du traitement. Ce qu'on n'a pas pu réaliser. Cependant les critères considérés correspondent bien à ceux utilisés dans les pays en

développement pour évaluer l'efficacité des plantes dans le traitement des hépatites virales chroniques. Par ailleurs, cinquante (50) patients ont été inclus au départ et vingt six (26) ont été exclus au cours de l'étude à cause de l'inobservance par certains et de l'absence au rendez-vous par d'autres. L'absence au rendez-vous s'explique par l'impossibilité des patients de pouvoir se déplacer pour se rendre au lieu de prise en charge (disponibilité des moyens de transport, faute de moyens financiers). Malgré la taille réduite de l'échantillon, cette étude nous permet de faire des constats préliminaires. Ces derniers pourraient être complétés par d'autres études plus approfondies.

Une étude cas témoin n'a pas pu être conduite à cause du coût des médicaments modernes.

Résultats

Parmi les 24 patients inclus dans notre étude, 18 soit 75 % sont de sexe masculin et 6 soit 25 % de sexe féminin. La sex-ratio est de 3 en faveur des hommes. Les caractéristiques socio-démographiques sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : caractéristiques sociodémographiques

Sexe n(%)	
Hommes	18(75%)
Femmes	6(25%)
Age (année)	
Moyenne	26,53±7,31
Intervalle	17-42
Situation matrimoniale	
Marié	20 (83,33%)
Célibataire	4(16,67%)
Provenance	
Tanguiéta	13 (54,17%)
Autres localités	11 (45,83%)

Paramètres cliniques à l'inclusion : Les signes fréquemment rencontrés chez les patients à l'entrée

de l'étude étaient les suivants : urines foncées, asthénie, constipation, anorexie, et hépatomégalie. Tous les 24 patients avaient une activité sérique des transaminases supérieure à la normale. Dans le tableau II figurent les signes cliniques avec leurs pourcentages.

Tableau II : Caractéristiques cliniques à l'inclusion

Interrogatoire	
Urines foncées	24(100%)
Asthénie	14(58,34%)
Constipation	13(54,17%)
Anorexie	11(45,83%)
Examen physique	
Sub-ictère	10(41,67%)
Ictère franc	1 (4,17%)
Hépatomégalie	2(8,34%)

Paramètres biologiques à l'entrée de l'étude : Les valeurs des paramètres biologiques initialement dosés sont récapitulées dans le tableau III.

Tableau III : les résultats des caractéristiques biochimiques des patients à l'entrée

Paramètres	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Alat (UI/L)	88,71	153,70	37	794
Asat (UI/L)	75,15	106,31	37	569
Glycémie (g/dl)	0,81	0,09	0,61	0,98
Créatininémie (mg/L)	9,47	1,92	6,10	14,30

Suivi du traitement : Au cours du traitement, il a été noté sur le plan clinique et chez tous les patients la disparition des signes cliniques en moyenne à J7 de traitement. Cependant l'asthénie a persisté chez tous les patients et a diminué progressivement. La disparition de l'AgHBs à J90 a été constatée chez 1

patient sur 24 (soit 4,17%). L'activité sérique de l'ALAT a subi une diminution progressive de J0 à J90 mais la diminution la plus importante a été observée entre J60 et J90 (P = 0,000) (figure 1). La diminution des ASAT s'était faite par paliers (figure 2).

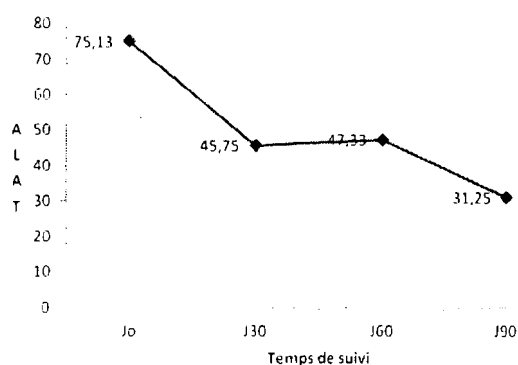


Figure 1 : Evolution des valeurs de l'activité sérique de l'ALAT aux différents temps de suivi chez les patients

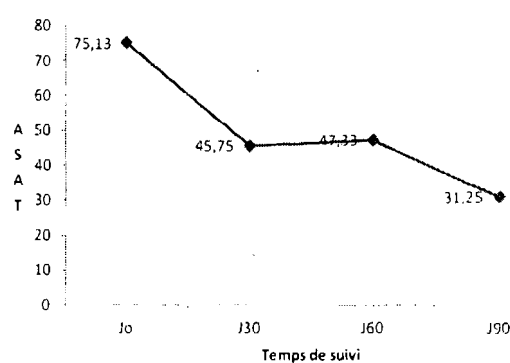


Figure 2 : Evolution des valeurs de l'activité sérique de l'ASAT aux différents temps de suivi chez les patients.

En somme, vingt trois patients ont eu un état stationnaire en ce qui concerne l'évolution de l'AgHBs, un seul patient a eu un état stationnaire en

ce qui concerne l'évolution des transaminases. Aucun patient n'a présenté une évolution défavorable au cours du traitement (Tableau IV).

Tableau IV : Evolution générale des paramètres intervenant dans l'efficacité du traitement chez les patients.

Evolution	Stationnaire		Défavorable		Favorable		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
AgHBs	23	95,83	0	0	1	4,17	24	100
ALAT	1	4,17	0	0	23	95,83	24	100
ASAT	1	4,17	0	0	23	95,83	24	100

Discussion

Notre échantillon est caractérisé par une prédominance masculine. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le passage à la chronicité de l'hépatite B est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (Claude, 2000). La plupart de nos patients ont un âge compris entre 20 et 29 ans avec l'âge moyen qui est de 26,53 ans ($\pm 7,31$). On constate donc que c'est la couche juvénile qui est la plus touchée par les hépatites. Cette tranche d'âge correspond à la période où l'activité sexuelle est la plus intense. L'amélioration clinique observée confirme les résultats de Djiguiba (2005) et serait due aux propriétés pharmacologiques des composés identifiés dans les deux plantes (Bassene *et al.*, 1987 ; Bruneton, 1999). Sur le plan biologique, la disparition de l'Ag HBs est observée dans 4,17% des cas. Elle est inférieure à celle obtenue par Thyagarajan *et al.* (1988). Ce résultat est proche de celui de Djiguiba qui a obtenu en 2005 une disparition chez (3,7 %) des patients (Djiguiba, 2005). Par ailleurs, il est meilleur à celui de Doshi *al.* (1994) qui ont constaté qu'aucun des 30 patients traités pendant deux mois par *Phyllanthus amarus* n'a eu la disparition de l'AgHBs (Doshi *et al.*, 1994). Les résultats obtenus pouvaient s'expliquer de deux manières : soit il s'agit de l'effet pharmacothérapeutique des drogues mise en évidence soit d'une guérison spontanée. La littérature signale une possibilité de séroconversion

HBs en cas d'hépatite chronique. Elle peut se produire après un délai de plusieurs mois à plusieurs années, sa fréquence de survenue est de 2 % par an (Claude, 2000). Des essais randomisés, contrôlés sur un nombre plus importants de patients, un groupe témoin traité avec médicament moderne et pour une durée plus longue, devaient être menés pour mieux apprécier l'effet du traitement sur la disparition de l'antigène HBs. Entre autre, une diminution significative des transaminases a été observée après trois mois de traitement. Elle est évaluée à 70,74 % et à 58,40 % respectivement pour l'ALAT et pour l'ASAT. Ce résultat diffère de celui de Djiguiba (2005) qui après trois mois de traitement n'a pas eu de modification significative. On pourrait associer cette modification à une propriété antivirale éventuelle puisque *Combretum micranthum* renferme des tanins qui sont connus pour leurs propriétés antivirales (Biaye, 2002 ; Ferrea, 1993b). La lyse cellulaire étant à l'origine de l'augmentation des transaminases, on pourrait également considérer cette diminution comme étant la conséquence d'une propriété anti-inflammatoire d'autant plus que des constituants tels que les flavonoïdes, les stéroïdes et des huiles essentielles doués de propriétés anti-inflammatoires sont présents dans les plantes étudiées. La différence constatée entre nos résultats et ceux d'autres auteurs

peuvent s'expliquer par un certain nombre de variables dont les facteurs extrinsèques (le mode de préparation, des conditions de stockage, le dosage des infusettes, la forme galénique, le solvant d'extraction et la posologie) et intrinsèques (l'âge, la période de récolte des plantes et la nature de la drogue). Dans cette étude, *Combretum micranthum* a été administré à la posologie de 5g de feuilles/ 1L d'eau/jour. Au cours des études précédemment menées, une posologie de 10g/0,5 L d'eau deux fois par jour a été adoptée (Djiguiba, 2005). Des évaluations *in vitro* faites avec des extraits méthanoliques de *Combretum micranthum* ont montré de meilleurs résultats (Ferrea, 1993a). L'extrait méthanolique a été obtenu en macérant les feuilles

Conclusion

Il ressort de notre étude que l'association *Combretum micranthum* (Combretaceae) et *Cochlospermum tinctorium* (Cochlospermaceae) améliore l'état clinique des patients, contribue à la diminution des valeurs des transaminases. Au vu de tous ces

pendant sept jours en présence d'un alcalin et d'air (Ferrea, 1993a).

Cette procédure favorise l'auto oxydation des tanins catéchiques condensés en acide cathéchique qui est la forme active des tanins. Les décoctés administrés au cours de cette étude ont été obtenus avec de l'eau et selon une procédure différente. Ce qui limiterait le nombre de principes actifs présents dans le produit et partant limiter son efficacité. Nous suggérons que d'autres études soient menées tout en tenant compte de cette méthode de préparation. Il serait mieux d'utiliser des formes comprimées pour le *C. tinctorium* (afin de s'assurer que tous les patients prennent la même dose).

éléments, la phytothérapie a une place à prendre dans l'arsenal thérapeutique. Elle peut constituer une alternative au traitement des hépatites virales surtout dans les pays en développement.

Références

- Akpemi, A.M., 2012. Cytotoxicity Activity and Phytochemical Screening of *Cochlospermum tinctorium* Perr Ex A. Rich Rhizome. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (7) : 155-159.
- Bassene E., Olschwang D., Pousset J.L., 1987. Etude phytochimique du *Combretum micranthum*. *Planta Med Et Phyto*, 21 : p.173.
- Biaye M., 2002. Actions pharmacologiques des tanins. Thèse de Pharmacie, Université de Bamako, Bamako, 57p.
- Bigot K.A., Kodjoh N., Zohoun IS., Hountondji A., Latoundji S., Takpara I., 1992. Séroprévalence de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes et leurs enfants. *Médecine d'Afrique Noire*, 39 (7) : 487-489.
- Bruneton J., 1999. Pharmacognosie : Photochimie, plantes médicinales. Editions médicales internationales, Paris, 1120p.
- Claude E., Costentin L., Beaulieu S., 2004. Les hépatites virales. 2ème édition. Masson, Paris, 226p.
- Diallo B., Vanhaelen-Fastre R., Vanhaelen M., Figel C., Joyeux M., Roland A., et al., 1992. Further studies on the hepatoprotective effects of *Cochlospermum tinctorium* rhizomes. *J. Ethnopharmacol*, 36 : 137-142.
- Djiguiba M., 2005. Evaluation de trois recettes dans le traitement traditionnel de l'hépatite B au Mali Thèse de pharmacie, Université de Bamako, Bamako, 94p
- Doschi J.B., Vaidya A.B., Antarkar D.S., Deolalikar R., Antani D.H., 1994. A two-stage clinical of *Phyllanthus amarus* in hepatitis B carriers. Failure to eradicate, the surface antigen. *India J gastroenterol*, 13 (1) : 7-8.
- de Moraes Lima G.R., de Sales I.R., Caldas Filho M.R., de Jesus N.Z., de Sousa Falcão H., Barbosa-Filho J.M., et al., 2012. Bioactivities of the genus *Combretum* (Combretaceae): a review. *Molecules*, 17 (8) : 142-206.
- Eloff J.N., Katerere D.R., McGaw L.J., 2008. The biological activity and chemistry of the southern African Combretaceae. *J Ethnopharmacol*, 119 (3) : 686-699.
- Ferrea G., Canessa A., Sampietro F., Cruciani M., Romussi G., Bassetti D., 1993a. In vitro activity of a *Combretum micranthum* extract against herpes simplex virus types 1 and 2. *Antiviral Res*, 21 (4) : 317-325.
- Ferrea G., Ranieri E., Fioredda F., Corradino P., Sampietro F., Astegiano G., Cruciani M., Romussi G., Bassetti D., 1993b. In vitro anti-VIH1 activity of alkaline autooxidized catechinic acid (AOCA). Paper presented at the 93rd General meeting of American Society for Microbiology, Atlanta, Georgia, 1993.
- Kodjoh N., Sehonou J., Saké K., Mouala C., 2008. Morbidité et mortalité dans un service hospitalier de Pathologie Digestive à Cotonou. *Med d'Afr Noire*, 55 (11) : 553-556.
- Lee W.M., 1997. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 337 : 1733-1745.
- Marcellin P., 2007. Hepatitis C and Hepatitis B in 2007. In: Marcellin P. (éd). Management of patients with viral hepatitis. APHC, Paris. P.7-23.
- Nergard C.S., Diallo D., Inngjerdingen K., Michaelsen T.E., Matsumoto T., Kiyohara H., et al., 2005. Medicinal use of *Cochlospermum tinctorium* in Mali. Anti-ulcer, radical scavenging and immunomodulating activities of polymers in the aqueous extracts of the roots. *J. Ethnopharmacol*, 96 : 255-269.
- Ojewole J.A., 2008. Analgesic and antiinflammatory effects of mollic acid glucoside, a 1 alpha-hydroxycycloartenoid saponin extractive from *Combretum molle* R. Br. ex G. Don (Combretaceae) leaf. *Phytother Res*, 22 (1) : 30-35.
- Sinsin, B., Madjidou Oumorou M., 2000. Étude de la diversité spécifique du groupement à *Cochlospermum tinctorium* A. Rich. des savanes arbustives du nord-Bénin. *Acta Botanica Gallica*, vol 147, n°4, p. 345-360.
- Touré A., Xu X., Michel T., Bangoura, M., 2011. In vitro antioxidant and radical scavenging of Guinean kinkeliba leaf (*Combretum micranthum* G. Don) extracts. *Nat Prod Res*, 25 (11) : 1025-1036.
- Tyagarajan S.P., Subramannia Thirunanlasundari T., Wenkateskara P.S., Blumerg P.S., 1998. Effect of *Phyllanthus amarus* on chronics of chronics of hepatitis B virus. *Lancet*, 2 (8614) : 764-766.
- Willcox M., Sanogo R., Diakite C., Giani S., Paulsen BS., Diallo D., 2012. Improved traditional medicines in Mali. *J Altern Complement Med*, 18 (3) : 212-220. World Health Organisation, 2000. <http://www.who.int/medicines/fito/fitosheets/B?04/en>