

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

Centre de Recherche et de Formation Doctorale
en Sciences de la Vie, Santé et Environnement

Unité de Recherche et de Formation Doctorale
en Sciences de la Vie



THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

Centre for Research and Training in Graduate
Studies in Life, Health & Environment Sciences

Unit for Research and Training in Graduate
Studies in Life Sciences

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

DEPARTMENT OF ANIMAL BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE

LABORATORY OF ANIMAL PHYSIOLOGY



Effets d'un extrait aqueux de *Fagara tessmannii* Engl. (Rutaceae) sur quelques altérations cardiovasculaires chez le rat

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 27 janvier 2022 en vue de l'obtention
du diplôme de Doctorat/Ph.D. en Biologie des Organismes Animaux
Option : Physiologie Animale

Par :

FOUDA BEKONO Yannick

Matricule : 07Q314, *Master ès-sciences en Physiologie Animale*



MEMBRE DU JURY

Président : NJAMEN Dieudonné, professeur ; Université de Yaoundé I ;

Rapporteur : DIMO Théophile, Professeur ; Université de Yaoundé I ;

Membres : NGUELEFACK Télesphore, Professeur ; Université de Dschang ;
NGO LEMBA TOM Esther, Maître de Conférence ; Université de Yaoundé I ;
BILANDA Danielle Claude, Maître de Conférence ; Université de Yaoundé I.

Année 2022

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix-Travail-Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

B.P. 812 Yaoundé

Tél : (237) 242239584

Fax : (237) 242234496



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace-Work-Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

P.O. BOX. 812 Yaounde

Phone : (237) 242239584

Fax : (237) 242234496

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

DEPARTMENT OF ANIMAL BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

ATTESTATION DE CORRECTION

Nous soussignés, membres du jury de soutenance de la **Thèse de Doctorat/Ph.D** en **Biologie des Organismes Animaux**, Option : **Physiologie Animale**, de Monsieur **FOUDA BEKONO Yannick**, matricule **07Q314**, soutenance autorisée par la correspondance N° 220262/UYI/VREPDTIC/DAAC/DEPE/SPD/CB-AP du Recteur de l'Université de Yaoundé I en date du 17 janvier 2022 sur le sujet intitulé : « **Effets d'un extrait aqueux de *Fagara tessmannii* Engl. (Rutaceae) sur quelques altérations cardiovasculaires chez le rat** », attestons que les corrections exigées au candidat lors de cette évaluation, qui a eu lieu le **jeudi 27 janvier 2022** dans la salle S01/02 du **Bloc pédagogique** de la **Faculté des sciences**, ont réellement été effectuées et que le présent document peut être déposé sous sa forme actuelle.

En foi de quoi, la présente attestation lui est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à Yaoundé, le **13 OCT 2022**

L'Examineur

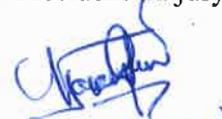

BILANGA



Le Chef de Département


**Charles Felice
Bilong Bilong**
Professeur

le Président du jury


D. NJAMEN

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

Centre de Recherche et de Formation Doctorale
en Sciences de la Vie, Santé et Environnement

Unité de Recherche et de Formation Doctorale
en Sciences de la Vie

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

DEPARTMENT OF ANIMAL BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE

LABORATORY OF ANIMAL PHYSIOLOGY



UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

Centre for Research and Training in Graduate
Studies in Life, Health & Environment Sciences

Unit for Research and Training in Graduate
Studies in Life Sciences

Effets d'un extrait aqueux de *Fagara tessmannii* Engl. (Rutaceae) sur quelques altérations cardiovasculaires chez le rat

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 27 janvier 2022 en vue de l'obtention
du diplôme de Doctorat/Ph.D. en Biologie des Organismes Animaux
Option : Physiologie Animale

par :

FOUDA BEKONO Yannick

Matricule : 07Q314, *Master ès-sciences en physiologie Animale*

MEMBRE DU JURY

Président : NJAMEN Dieudonné, professeur ; Université de Yaoundé I ;

Rapporteur : DIMO Théophile, Professeur ; Université de Yaoundé I ;

Membres : NGUELEFACK Télésphore, Professeur ; Université de Dschang ;
NGO LEMBA TOM Esther, Maître de Conférence ; Université de Yaoundé I ;
BILANDA Danielle Claude, Maître de Conférence ; Université de Yaoundé

Année 2022

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS		LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF

LISTE PROTOCOLAIRE

ANNÉE ACADEMIQUE 2021/2022

(Par Département et par Grade)

DATE D'ACTUALISATION 22 septembre 2021

ADMINISTRATION

DOYEN : TCHOUANKEU Jean- Claude, *Maître de Conférences*

VICE-DOYEN / DPSAA : ATCHADE Alex de Théodore, *Maître de Conférences*

VICE-DOYEN / DSSE : NYEGUE Maximilienne Ascension, *Professeur*

VICE-DOYEN / DRC : ABOSSOLO Monique, *Maître de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Florentine Marie Chantal, *Maître de Conférences*

Chef Division des Affaires Académiques, de la Scolarité et de la Recherche DAASR :

AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

1 - DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (37)

N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1	BIGOGA DAIGA Jude	Professeur	En poste
2	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3	FOKOU Elie	Professeur	En poste
4	KANSCI Germain	Professeur	En poste
5	MBACHAM FON Wilfried	Professeur	En poste
6	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	Chef de Département
7	NINTCHOM PENLAP V. épouse BENG	Professeur	En poste
8	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste

9	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10	ATOUGHO Barbara Mma	Maître de Conférences	En poste
11	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	Maître de Conférences	En poste
12	BELINGA née NDOYE FOE F. M. C.	Maître de Conférences	Chef DAF / FS
13	BOUDJEKO Thaddée	Maître de Conférences	En poste
14	DJUIDJE NGOUNOUE Marceline	Maître de Conférences	En poste
15	EFFA ONOMO Pierre	Maître de Conférences	En poste
16	EWANE Cécile Annie	Maître de Conférences	En poste
17	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	Inspecteur de Service MINESUP
18	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
19	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste

20	NGUEFACK Julienne	Maître de Conférences	En poste
21	NJAYOU Frédéric Nico	Maître de Conférences	En poste
22	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste

23	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
24	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
25	BEBOY EDJENGUELE Sara Nathalie	Chargé de Cours	En poste
25	DAKOLE DABOY Charles	Chargé de Cours	En poste
26	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Chargée de Cours	En poste
27	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Chargé de Cours	En poste
28	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
29	KOTUE TAPTUE Charles	Chargé de Cours	En poste
30	LUNGA Paul KEILAH	Chargé de Cours	En poste
31	MANANGA Marlyse Joséphine	Chargée de Cours	En poste
32	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Chargée de Cours	En poste
33	Palmer MASUMBE NETONGO	Chargé de Cours	En poste
34	PECHANGOU NSANGO Sylvain	Chargé de Cours	En poste

33	FOUPOUAPOUOGNIGNI Yacouba	Assistant	En poste
34	KOUOH ELOMBO Ferdinand	Assistant	En poste
35	MBOUCHE FANMOE Marceline Joëlle	Assistante	En poste
36	OWONA AYISSI Vincent Brice	Assistant	En poste
37	WILFRIED ANGIE Abia	Assistante	En poste

2 - DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (51)

1	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	<i>DAARS/FS</i>
2	BILONG BILONG Charles-Félix	Professeur	Chef de Département
3	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
4	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
5	DZEUFJET DJOMENI Paul Désiré	Professeur	En Poste
6	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	<i>Vice Doyen/FMSB/UIYI</i>
7	FOMENA Abraham	Professeur	En Poste
8	KAMTCHOUING Pierre	Professeur	En poste
9	KEKEUNOU Sévilor	Professeur	En poste
10	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
11	NJIOKOU Flobert	Professeur	En Poste
12	NOLA Moïse	Professeur	En poste
13	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
14	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	<i>Inspecteur de service Coord.Progr./MINSANTE</i>
15	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste

16	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
17	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste

18	JATSA BOUKENG Hermine épse MEGAPTCHE	Maître de Conférences	En Poste
19	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Maître de Conférences	En poste
20	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
21	MONY Ruth épse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
22	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
23	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste

24	ALENE Désirée Chantal	Chargée de Cours	En poste
25	ATSAMO Albert Donatien	Chargé de Cours	En poste
26	DONFACK Mireille	Chargée de Cours	En poste
27	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
28	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	Chargée de Cours	En poste
29	KANDEDA KAVAYE Antoine	Chargé de Cours	En poste
30	MAHOB Raymond Joseph	Chargé de Cours	En poste
31	MBENOUN MASSE Paul Serge	Chargé de Cours	En poste
32	MOUNGANG Luciane Marlyse	Chargée de Cours	En poste
33	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Chargé de Cours	En poste
34	NGOUATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
35	NGUEMBOK	Chargé de Cours	En poste
36	NJUA Clarisse Yafi	Chargée de Cours	Chef Div. UBA
37	NOAH EWOTI Olive Vivien	Chargée de Cours	En poste
38	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
39	TAMSA ARFAO Antoine	Chargé de Cours	En poste
40	YEDE	Chargé de Cours	En poste

41	AMPON NSANGO Indou	Assistant	En poste
42	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Assistant	En poste
43	ESSAMA MBIDA Désirée Sandrine	Assistante	En poste
44	FEUGANG YOUNSSI François	Assistant	En poste
45	FOKAM Alvine Christelle Epse KEGNE	Assistante	En poste
46	GONWOUO NONO Legrand	Assistant	En poste
47	KOGA MANG DOBARA	Assistant	En poste
48	LEME BANOCK Lucie	Assistante	En poste
49	NWANE Philippe Bienvenu	Assistant	En poste
50	YOUNOUSSA LAME	Assistant	En poste

3 - DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (31)

1	AMBANG Zachée	Professeur	Chef Division/UYII
2	BELL Joseph Martin	Professeur	En poste
3	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
4	MBOLO Marie	Professeur	En poste
5	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
6	YOUNBI Emmanuel	Professeur	Chef de Département
7	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste

8	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
9	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
10	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	CT/ MINESUP
12	NDONGO BEKOLO	Maître de Conférences	CE / MINRESI
13	NGODO MELINGUI Jean Baptiste	Maître de Conférences	En poste
14	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	En poste
15	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
16	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste

17	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
18	GOMANDJE Christelle	Chargée de Cours	En poste
19	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
20	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Chargé de Cours	En poste
21	NGALLE Hermine BILLE	Chargée de Cours	En poste
22	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
23	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
24	ONANA JEAN MICHEL	Chargé de Cours	En poste

25	GODSWILL NTSOMBOH NTSEFONG	Assistant	En poste
26	KABELONG BANAHO Louis-Paul-R.	Assistant	En poste
27	KONO Léon Dieudonné	Assistant	En poste
28	LIBALAH Moses BAKONCK	Assistant	En poste
29	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Assistant	En poste
30	TAEDOUNG Evariste Hermann	Assistant	En poste
31	TEMEGNE NONO Carine	Assistant	En poste

4 - DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (32)

1	AGWARA ONDOH Moïse	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2	DJOUFAC WOUMFO Emmanuel	Professeur	En poste
3	Florence UFI CHINJE épouse MELO	Professeur	<i>Recteur Univ. Ngaoundéré</i>
4	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Miss. PR</i>
5	NANSEU Njiki Charles Péguy	Professeur	En poste
6	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI</i>
7	NDIKONTAR Maurice KOR	Professeur	<i>Vice-Doyen Univ. Bamenda</i>
8	NENWA Justin	Professeur	En poste
9	NGAMENI Emmanuel	Professeur	<i>DOYEN FS UDs</i>
10	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancellor/UB</i>

11	ACAYANKA Elie	Maître de Conférences	En poste
12	EMADACK Alphonse	Maître de Conférences	En poste

13	KAMGANG YOUBI Georges	Maître de Conférences	En poste
14	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
15	KONG SAKEO	Maître de Conférences	En poste
16	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	En poste
17	NJIOMOU C. épouse DJANGANG	Maître de Conférences	En poste
18	NJOYA Dayirou	Maître de Conférences	En poste
19	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Maître de Conférences	En poste

20	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Chargé de Cours	CS/ ENS Bertoua
21	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Chargé de Cours	En poste
22	KENNE DEDZO GUSTAVE	Chargé de Cours	En poste
23	KOUOTOU DAOUA	Chargé de Cours	En poste
24	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
25	MBEY Jean Aime	Chargé de Cours	En poste
26	NCHIMI NONO KATIA	Chargé de Cours	En poste
27	NEBAH Née NDOSIRI Bridget NDOYE	Chargée de Cours	CT/ MINPROFF
28	NYAMEN Linda Dyorisse	Chargée de Cours	En poste
29	PABOUDAM GBAMBIE A.	Chargée de Cours	En poste

30	NJANKWA NJABONG N. Eric	Assistant	En poste
31	PATOUOSSA ISSOFA	Assistant	En poste
32	SIEWE Jean Mermoz	Assistant	En Poste

5 - DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (40)

1	DONGO Etienne	Professeur	Vice-Doyen/FSE/UYI
2	GHOUMU TIH Robert Ralph	Professeur	Dir. IBAF/UDA
3	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	Chef de Département UDS
4	NYASSE Barthélemy	Professeur	En poste
5	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	Directeur/ MINESUP/ Chef de Département
6	WANDJI Jean	Professeur	En poste

7	Alex de Théodore ATCHADE	Maître de Conférences	Vice-Doyen / DPSAA
8	AMBASSA Pantaléon	Maître de Conférences	En poste
9	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	En poste
10	FOLEFOC Gabriel NGOSONG	Maître de Conférences	En poste
11	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
12	KEUMEDJIO Félix	Maître de Conférences	En poste
13	KENMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
14	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
15	MBAZOA née DJAMA Céline	Maître de Conférences	En poste
16	MKOUNGA Pierre	Maître de Conférences	En poste
17	MVOT AKAK CARINE	Maître de Conférences	En poste
18	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	Sous/Direct. MINERESI

19	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	C.E/ MINESUP
20	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	C.S/ MINESUP
21	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
22	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
23	TAGATSING FOTSING Maurice	Maître de Conférences	En poste
24	TCHOUANKEU Jean-Claude	Maître de Conférences	<i>Doyen /FS/ UYI</i>
25	TIH née NGO BILONG E. Anastasie	Maître de Conférences	En poste
26	YANKEP Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
27	ZONDEGOUMBA Ernestine	Maître de Conférences	En poste

28	KAMTO Eutrophe Le Doux	Chargé de Cours	En poste
29	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
30	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
31	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Chargée de Cours	En poste
32	SIELINOUE TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste

33	MESSI Angélique Nicolas	Assistant	En poste
34	MUNVERA MFIFEN Aristide	Assistant	En poste
35	NONO NONO Éric Carly	Assistant	En poste
36	OUEUE NANTCHOUANG Judith Laure	Assistante	En poste
37	TCHAMGOUE Joseph	Assistant	En poste
38	TSAFFACK Maurice	Assistant	En poste
39	TSAMO TONTSA Armelle	Assistante	En poste
40	TSEMEUGNE Joseph	Assistant	En poste

6 - DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (25)

1	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef Div.MINESUP</i>
2	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Chef Dpt ENS/Chef IGA.MINESUP</i>

3	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
---	---------------	-----------------------	----------

4	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	En poste
5	AMINOUE Halidou	Chargé de Cours	<i>Chef de Département</i>
6	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
7	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Chargé de Cours	En poste
8	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
9	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
10	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
11	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
12	MOTO MPONG Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
13	OLLE OLLE Daniel Claude Delort	Chargé de Cours	Directeur adjoint Enset. Ebolowa
14	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste
15	TINDO Gilbert	Chargé de Cours	En poste

16	TSOPZE Norbert	Chargé de Cours	En poste
17	WAKU KOUAMOU Jules	Chargé de Cours	En poste

18	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
19	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste
20	HAMZA Adamou	Assistant	En poste
21	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Assistant	En poste
22	MAKEMBE. S. Oswald	Assistant	En poste
23	MESSI NGUELE Thomas	Assistant	En poste
24	MEYEMDOU Nadège Sylvianne	Assistante	En poste
25	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste

7 - DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (35)

1	AYISSI Raoult Domingo	Professeur	Chef de Département
2	EMVUDU WONO Yves S.	Professeur	<i>Inspecteur MINESUP</i>

3	KIANPI Maurice	Maître de Conférences	En poste
4	MBANG Joseph	Maître de Conférences	En poste
5	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	En poste
6	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Maître de Conférences	En poste
7	NKUIMI JUGNIA Célestin	Maître de Conférences	En poste
8	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	<i>Chef service des programmes & Diplômes/FS/UIYI</i>
9	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	Directeur/AIMS Rwanda
10	TCHOUNDJA Edgar Landry	Maître de Conférences	En poste

11	BOGSO ANTOINE MARIE	Chargé de Cours	En poste
12	AGHOUKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	Chef Cellule MINPLAMAT
13	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
14	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
15	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
16	FOMEKONG Christophe	Chargé de Cours	En poste
17	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
18	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
19	MENGUE MENGUE David Joe	Chargé de Cours	En poste
20	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
21	NIMPA PEFOUKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
22	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
23	TAKAM SOH Patrice	Chargé de Cours	En poste
24	TCHANGANG Roger Duclos	Chargé de Cours	En poste
25	TETSADJIO TCHILEPECK M. E.	Chargé de Cours	En poste
26	TIAYA TSAGUE N. Anne-Marie	Chargée de Cours	En poste

27	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste
28	FOKAM Jean Marcel	Assistant	En poste
29	LOUMNGAM KAMGA Victor	Assistant	En poste
30	MBATAKOU Salomon Joseph	Assistant	En poste
31	MBIAKOP Hilaire George	Assistant	En poste
32	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
33	OGADOA AMASSAYOGA	Assistant	En poste
34	TCHEUTIA Daniel Duviol	Assistant	En poste
35	TENKEU JEUFACK Yannick Léa	Assistant	En poste

8 - DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (21)

1	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2	NYEGUE Maximilienne Ascension	Professeur	<i>VICE-DOYEN / DSSE</i>
3	NWAGA Dieudonné M.	Professeur	En poste

4	ASSAM ASSAM Jean Paul	Maître de Conférences	En poste
5	BOYOMO ONANA	Maître de Conférences	En poste
6	KOUITCHEU MABEKU Epse KOUAM Laure Brigitte	Maître de Conférences	En poste
7	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste
8	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Maître de Conférences	En poste

9	BODA Maurice	Chargé de Cours	En poste
10	BOUGNOM Blaise Pascal	Chargé de Cours	En poste
11	ESSONO OBOUGOU Germain G.	Chargé de Cours	En poste
12	NJIKI BIKOÏ Jacky	Chargée de Cours	En poste
13	TCHIKOUA Roger	Chargé de Cours	En poste

14	ESSONO Damien Marie	Assistant	En poste
15	LAMYE Glory MOH	Assistant	En poste
16	MEYIN A EBONG Solange	Assistante	En poste
17	MONI NDEDI Esther Del Florence	Assistante	En poste
18	NKOUDOU ZE Nardis	Assistant	En poste
19	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Assistante	En poste
20	TAMATCHO KWEYANG Blandine P.	Assistante	En poste
21	TOBOLBAÏ Richard	Assistant	En poste

9 - DEPARTEMENT DE PYSIQUE(PHY) (44)

1	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Professeur	En poste
3	EKOBENA FOUA Henri Paul	Professeur	<i>Vice-Recteur. UN</i>
4	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
5	KOFANE Timoléon Crépin	Professeur	En poste

6	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
7	NANA NBENDJO Blaise	Professeur	En poste
8	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	Chef de Département
9	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	En poste
10	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
11	PEMHA Elkana	Professeur	En poste
12	TABOD Charles TABOD	Professeur	Doyen FS Univ/Bda
13	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
14	WOAFO Paul	Professeur	En poste
15	ZEKENG Serge Sylvain	Professeur	En poste

16	BIYA MOTTO Frédéric	Maître de Conférences	DG/HYDRO Mekin
17	BODO Bertrand	Maître de Conférences	En poste
18	ENYEGUE A NYAM épouse BELINGA	Maître de Conférences	En poste
19	EYEBE FOU DA Jean sire	Maître de Conférences	En poste
20	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
21	HONA Jacques	Maître de Conférences	En poste
22	MBANE BIOUELE César	Maître de Conférences	En poste
23	MBINACK Clément	Maître de Conférences	En poste
24	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
25	SAIDOU	Maître de Conférences	Chef de centre /IRGM/MINRESI
26	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
27	SIMO Elie	Maître de Conférences	En poste
28	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste
29	WAKATA née BEYA Annie	Maître de Conférences	<i>Directeur/ENS/ UYI</i>

30	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
31	CHAMANI Roméo	Chargé de Cours	En poste
32	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
33	FOUEDJIO David	Chargé de Cours	Chef Cell. MINADER
34	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Chargé de Cours	En poste
35	MELI'I Joelle Larissa	Chargée de Cours	En poste
36	MVOGO ALAIN	Chargé de Cours	En poste
37	OBOUNOU Marcel	Chargé de Cours	DA/Univ Inter Etat/Sangmelima
38	WOULACHE Rosalie Laure	Chargée de Cours	En poste

39	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Assistant	En poste
40	DJIOTANG TCHOTCHOU Lucie A.	Assistante	En poste
41	LAMARA Maurice	Assistant	En poste
42	OTTOU ABE Martin Thierry	Assistant	En poste
43	TEYOU NGOUPOU Ariel	Assistant	En poste
44	WANDJI NYAMSI William	Assistant	En poste

10 - DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (42)

1	BITOM Dieudonné	Professeur	<i>Doyen / FASA / UDs</i>
2	FOUATEU Rose épouse YONGUE	Professeur	En poste
3	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	Professeur	En poste
4	NDJIGUI Paul Désiré	Professeur	Chef de Département
5	NGOS III Simon	Professeur	En poste
6	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
7	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste

8	ABOSSOLO née ANGUE Monique	Maître de Conférences	<i>Vice-Doyen / DRC</i>
9	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	<i>Directeur/Projet Barrage Memve'ele</i>
10	EKOMANE Emile	Maître de Conférences	En poste
11	GANNO Sylvestre	Maître de Conférences	En poste
12	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	CD/Uma
13	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	<i>CT/ MINIMDT</i>
14	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	CEA/MINRESI
15	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
16	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
17	ONANA Vincent Laurent	Maître de Conférences	<i>Chef service Maintenance & du Matériel/UYII</i>
18	TCHAKOUNTE J. épouse NUMBEM	Maître de Conférences	<i>Chef.cell / MINRESI</i>
19	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
20	TEMDJIM Robert	Maître de Conférences	En poste
21	YENE ATANGANA Joseph Q.	Maître de Conférences	<i>Chef Div. /MINTP</i>
22	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>

23	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
24	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
25	ELISE SABABA	Chargé de Cours	En poste
26	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
27	EYONG JOHN TAKEM	Chargé de Cours	En poste
28	FUH Calistus Gentry	Chargé de Cours	<i>Sec. D'Etat/MINMIDT</i>
29	LAMILLEN BILLA Daniel	Chargé de Cours	En poste
30	MBESSE CECILE OLIVE	Chargée de Cours	En poste
31	MBIDA YEM	Chargé de Cours	En poste
32	METANG Victor	Chargé de Cours	En poste
33	MINYEM Dieudonné-Lucien	Chargé de Cours	<i>CD/Uma</i>
34	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
35	NGO BIDJECK Louise Marie	Chargée de Cours	En poste
36	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
37	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargé de Cours	En poste
38	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste

39	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
40	TEMGA Jean Pierre	Chargé de Cours	En poste

41	FEUMBA Roger	Assistant	En poste
42	MBANGA NYOBE Jules	Assistant	En poste

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS					
DÉPARTEMENT	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	8 (01)	14 (10)	13 (05)	05 (02)	40 (18)
BPA	15 (01)	8 (06)	17 (05)	10 (03)	50 (15)
BPV	07 (01)	9 (01)	8 (06)	07 (01)	31 (9)
CI	10 (01)	09 (02)	10 (02)	03 (0)	32 (5)
CO	6 (0)	21 (05)	05 (02)	08 (02)	40 (9)
IN	2 (0)	1 (0)	14 (01)	08 (01)	25 (2)
MAT	2 (0)	8 (0)	15 (01)	09 (02)	34 (7)
MIB	3 (0)	5 (03)	06 (01)	06 (02)	20 (6)
PHY	15 (0)	14 (02)	09 (03)	08 (03)	46 (8)
ST	7 (1)	15 (01)	18 (05)	02 (0)	42 (7)
Total	75 (5)	104 (30)	116 (31)	66 (16)	360 (86)

Soit un total de **360 (86)** dont :

- Professeurs **75 (5)**
- Maîtres de Conférences **104 (30)**
- Chargés de Cours **115 (31)**
- Assistants **66 (16)**

() = Nombre de Femmes **86**

« Perfection is not attainable, but if we chase perfection, we can catch excellence ».
Vince Lombardi

DEDICACES

A la famille Noah Victor

REMERCIEMENTS

Un travail de thèse est le fruit d'un travail collectif que je n'aurais jamais pu finir sans l'aide et le soutien de nombreuses personnes auxquelles je dois un remerciement qui ne suffira pas seul pour exprimer ma gratitude. Je tiens à remercier Dieu l'Éternel pour m'avoir permis de rencontrer toutes ces personnes m'ayant aidé de près ou de loin et de réunir toutes les conditions contribuant au succès de mon parcours actuel.

Au Professeur DIMO Théophile,

Professeur au Département de Biologie et Physiologie Animales de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, qui depuis l'initiation à la recherche jusqu'à la direction de cette thèse de Doctorat Ph.D. m'a accueilli au sein de son unité de recherche ; m'a aidé et guidé dans l'élaboration et la conception de ce travail. Merci de n'avoir jamais lésiné sur vos moyens, pour l'édifice de ma personnalité scientifique et le succès de ce travail. Merci pour les connaissances et les qualités scientifiques transmises notamment l'humilité, la rigueur, l'esprit d'équipe, de collaboration, de recherche et d'innovation. Puissiez-vous trouver ici toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Aux Professeurs KAMTCHOUING Pierre et DZEUFJET DJOMENI Désiré Paul,

Professeur au Département de Biologie et Physiologie Animales de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, pour la contribution à l'équipement du laboratoire et la bienveillance. À travers vos collaborations, les séminaires d'histologie organisés par l'Institut de Cytopathologie et Développement de Paris m'ont été d'un stimulus incontestable dans l'analyse cytologique.

Mes sincères remerciements.

Au Professeur BILONG BILONG Charles Felix,

Professeur et Chef de Département de Biologie et Physiologie Animales de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, pour les conseils et les séminaires d'animations scientifiques organisés et nécessaires pour notre éveil scientifique.

Toute ma reconnaissance.

Au Professeur NGO LEMBA TOM Esther,

Maître de Conférences au Département des Sciences Biologiques de l'École Normale Supérieure de l'Université de Yaoundé I, merci pour l'initiation aux techniques d'organes isolés. Travailler à vos côtés est permanentement une expérience enrichissante et un immense privilège. Votre spontanéité malgré vos nombreuses occupations m'a profondément touché. Vos qualités scientifiques et votre dévouement pour la recherche – je me rappelle de ces suivis en temps réel et aux heures tardives même après que vous soyez rentrée : ...Fouda tu m'as dit dans 5 minutes. Le vaisseau relâche ou pas ? Des nouvelles ?... – sont une source de motivation pour l'avenir.

Trouvez ici mes profonds respect, admiration et gratitude.

Au Docteur NYUNAÏ NYEMB,

Maître de Recherches à l'Institut de Recherches Médicales et d'Études des Plantes Médicinales (IMPM), pour son aide à la compréhension de la structuration et à la révision inconditionnelle de la production scientifique.

Au Docteur NCHINDA Godwin,

Chercheur au Centre International de Recherche Chantal BIYA pour les conseils aux pratiques de certaines techniques de laboratoires. Je pense, par ricochet au Dr. Abel LISSUM, pour son assistance et son humour.

Au Professeur LONGO Frida,

Maître de Conférences au Département des Sciences Biologiques de l'Ecole Normale Supérieure de l'Université de Yaoundé I, merci pour votre accueil, vos encouragements et le matériel mis à ma disposition.

Aux Professeurs JATSA BOUKENG Hermine, NGUEGUIM TSOFAK Florence, BILANDA Danielle Claude et NGOUNOU KAMKUMO Raceline,

Maîtres de Conférences au Département de Biologie et Physiologie Animales de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, pour vos conseils et avis édifiants et renforçant l'acquisition du sérieux, de la rigueur scientifique, et pour vos encouragements.

A l'ensemble Enseignants – Chercheurs du Département de Biologie et Physiologie Animales de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, et du Département des Sciences Fondamentales de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Ngaoundéré, notamment Dr. ATSAMO Albert Donatien, Dr. NGOUATEU KENFACK Omer Bébé, Dr. METCHI DONFACK Mireille, Dr. KANDEDA KAVAYE Antoine, Dr. TADU Zéphirin, Dr. YEDE et Dr. MASSE Paul Serge, et Dr. ABOUBAKAR OUMAROU Bibi-Farouck, pour l'expertise, les encouragements et le soutien.

A Monsieur ANDJONGO Roger,

Prospecteur forestier. Votre accueil, l'aide à la recherche et la récolte des écorces de *Fagara tessmannii* ont été capitaux pour ce travail. Sincèrement merci pour cette disponibilité.

Aux Aînés de pailleuse du Laboratoire de Physiologie Animale, notamment Dr. MENGUE Sandrine pour son expertise ; Mesdames OUAFO Carolle, CHINTE Ramatou et WENDJA Monique pour l'assistance ; Messieurs TABI NKOULOU Thierry et OBAMA Pierre pour l'accueil, l'aide et l'initiation aux techniques de mesure des paramètres hémodynamiques et biochimiques, la fraternité et la convivialité ; Dr. NJAZIA Joseph et

Dr. KEUGNI Brice pour leur bienveillance au laboratoire; Dr. KAMENI Mireille et Dr. TCHOUPOU TCHINDA Huguette pour leur dynamisme et humour déstressant.

Merci pour ces moments spéciaux.

A mes camarades de promotion, en particulier le Dr. MBIAKOP Carlos Ulrich pour nos concertations et la recherche effrénée des modèles d'obésité ; et **mes amis personnels**, Messieurs MALAH Ibrahim et Dr. BONABE Christian, la convivialité et le soutien.

Puissiez-vous partager la fierté de cet accomplissement.

A tous les étudiants du Laboratoire de Physiologie Animale, notamment à monsieur MBOLANG NGUEGANG Lohik, pour leur précieuse assistance désintéressée et aux agréables moments passés ensemble.

Aux camarades du Laboratoire de Physiologie Animale de l'Ecole Normale Supérieure, spécialement à monsieur BILLONG MIMB Justin R., pour nos premiers pas dans les études de la réactivité vasculaire et le chemin parcouru ensemble. Merci pour l'assistance mutuelle et pour la réserve intarissable de café, nous évitant la somnolence pendant nos manipulations.

A ma bien-aimée MENGUE Marie Josiane et à nos enfants Ornella, Emmanuel Luther – king, Micheal Durell et Lwanga Mansa.

Tout comme la vie, la réalisation d'un Doctorat Ph.D. n'est pas un long fleuve tranquille. Un grand merci pour la patience, la croyance, la détermination et bien plus encore... Que l'amélioration soit toujours notre partage. Merci pour votre amour.

A toute ma famille, notamment mes parents, Madame BEKONO ABESSOLO Esther Epse NOAH et Monsieur NOAH Victor, mes frères Yves Patrice, Paul Paulin, Roland et Alain Germain, mes sœurs Nadège, Pauline Michelle, Christelle Annick, Chimène, Arielle et Nina, mama Sidonie, ma grand - mère Bernadette, et les familles NYANGONO Pauline, FOU DA OWONA Jean et ABOA Jacques, pour les efforts consentis, les étapes franchies, les encouragements et la croyance en moi.

Puissiez - vous ici, ressentir mon plaisir de vous avoir à mes côtés.

A tous mes amis para - académiques que je ne citerai pas de peur d'en oublier certains. Merci pour les moments agréables.

Trouvez aussi en cette Thèse votre fierté.

SOMMAIRE

LISTE PROTOCOLAIRE	i
DEDICACES	xiii
REMERCIEMENTS	xiv
SOMMAIRE	xvii
SIGLES ET ACRONYMES	xx
LISTE DES FIGURES	xxi
LISTE DES TABLEAUX	xxv
RESUME	xxvii
ABSTRACT	xxix
Introduction	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE	5
I.1. Généralités sur le système cardiovasculaire.....	4
I.2. Physiologie de la circulation	5
I.2.1. Facteurs influençant la circulation sanguine.....	5
I.2.2. Mécanismes de régulation de la pression sanguine	6
I.2.3. Vosomotricité et maintien de l'homéostasie vasculaire : rôle de l'endothélium ..	9
I.3. Maladies cardiovasculaires	12
I.3.1. Epidémiologie	12
I.3.2. Facteurs de risque cardiovasculaires.....	13
I.3.3. Physiopathologie.....	15
I.4. Altérations à risques cardiovasculaires	18
I.4.1. Diabète de type 2.....	18
I.4.2. Surpoids et obésité	19
I.4.3. Obésité, résistance à l'insuline et diabète de type 2.....	22
I.4.4. Obésité centrale et syndrome métabolique	23
I.4.5. Hypertension artérielle	25
I.5. Prise en charge des facteurs de risque et prévention cardiovasculaires	27
I.5.1. Mesures hygiéno-diététiques.....	27

I.5.2.	Approches pharmacologiques modernes	27
I.5.3.	Plantes médicinales et pathologies métaboliques	28
I.6.	Toxicité	29
I.6.1.	Essais de toxicité aiguë	29
I.6.2.	Essais de toxicité subchronique et chronique	29
I.7.	<i>Fagara tessmannii</i> dans la pharmacopée africaine : classification, botanique et phytochimie.....	30
I.7.1.	Classification de <i>Fagara tessmannii</i>	30
I.7.2.	Botanique	30
I.7.3.	Utilisation ethnobotanique	31
I.7.4.	Phytochimie	32
CHAPITRE II :	MATERIEL ET METHODES	33
II.1.	Matériel	34
II.1.1.	Matériel végétal.....	34
II.1.2.	Animaux expérimentaux	34
II.1.3.	Substances de référence et appareillage utilisés	34
II.2.	Méthodologie	35
II.2.1.	Préparation de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>Fagara tessmannii</i> et détermination des doses	35
II.2.2.	Tests de mise en évidence de métabolites secondaires	36
II.2.3.	Activités hypotensive et vasorelaxante de <i>Fagara tessmannii</i>	39
II.2.4.	Etude des activités préventives et curatives de l'extrait de <i>F. tessmannii</i> sur l'hypertension induite par le L - NAME	45
II.2.5.	Etude des activités curatives de l'extrait sur les paramètres biométriques, hémodynamiques, vasculaires et biochimiques dans l'obésité au glutamate monosodique	51
II.2.6.	Evaluation du profil toxicologique de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>Fagara tessmannii</i>	55
II.2.7.	Analyses biochimiques	56
II.2.8.	Analyses statistiques	74
CHAPITRE III :	RESULTATS ET DISCUSSION	75
III.1.	Résultats	76
III.1.1.	Phytochimie	76

III.1.2. Effets hypotenseur et vasorelaxant de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>F. tessmannii</i>	76
III.1.3. Effets préventifs de l'extrait aqueux du tronc de <i>F. tessmannii</i> chez les rats soumis au L - NAME	84
III.1.4. Effets curatifs de l'extrait aqueux de <i>F. tessmannii</i> sur l'hypertension artérielle induite par le L - NAME	93
III.1.5. Activités curatives de l'extrait aqueux de <i>Fagara</i> sur quelques paramètres du risque cardiovasculaire liés à l'obésité induite par le glutamate monosodique	100
III.1.6. Profil toxicologique de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>F. tessmannii</i>	124
III.2. Discussion	130
Conclusion et Perspectives	144
Recommandations	146
Références	143
Liste des Publications	165

SIGLES ET ACRONYMES

ACh : acétylcholine	ITT : “ insulin tolerance test ”
ALAT : alanine amino transférase	LDHase : lactate déshydrogénase
Ang II : angiotensine II	L – NAME : N ⁰ – nitro – L - arginine méthyl ester
ASAT : aspartate amino transférase	LDL : “ low density lipoprotein ”
AUC : “Area Under the Curve”	MCVs : maladies cardiovasculaires
CA : circonférence abdominale	MDA : malonyl dialdéhyde
CAT : catalase	MTR : médecine traditionnelle
Cmax : contraction maximale	NO : monoxyde d’azote
CMLVs : cellules musculaires lisses vasculaires	SNP : Nitroprussiate de sodium
COX : cyclooxygénase	OGTT : “ oral glucose tolerance test ”
DL₅₀ : Dose Létale 50	PAD : pression artérielle diastolique
EDHF : “ endothelium derived hyperpolarizing factor ”	PAS : pression artérielle systolique
EDRF : “ endothelium-derived relaxing factor ”	PGI₂ : prostacycline
eNOS : endothelium nitric oxide synthase	Phe : phényléphrine
EROs : espèces réactives de l’oxygène	PP : pression artérielle pulsée
FC : fréquence cardiaque	RHT : rat hypertendu
Ft : <i>Fagara tessmannii</i> , <i>F. tessmannii</i>	Rmax : relaxation maximale
GMPc : guanosine monophosphate cyclique	RNT : Rat Normo-Tendu
GMS : glutamate monosodique	RPT : résistance périphérique totale
GSH : glutathion réduit	SRAA : système rénine angiotensine aldostérone
HDL : “ high density lipoprotein ”	TNF-α : “ tumor necrosis factor ”
HTA : hypertension artérielle	VCAM – 1 : “ vascular cell adhesive molecule-1 ”
IMC : Indice de Masse Corporelle	VLDL : “ Very Low Density Lipoprotein ”

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe frontale montrant les cavités et les valves cardiaques, enveloppes et tuniques de la paroi du cœur.	4
Figure 2 : Structures macroscopique et microscopique des artères, des capillaires et des veines	5
Figure 3 : Régulation de la pression artérielle par les barorécepteurs	7
Figure 4 : Système rénine – angiotensine – aldostérone	8
Figure 5 : Schéma d’interactions entre les différents facteurs dérivés de l’endothélium et leurs mécanismes d’action dans les cellules endothéliales.	10
Figure 6 : Processus de transduction des signaux dans la cellule endothéliale.....	11
Figure 7 : Maladies cardiovasculaires en fonction de la localisation corporelle.	12
Figure 8 : Les espèces réactives de l’oxygène les plus importantes dans les cellules vasculaires : synthèse et dégradation..	16
Figure 9 : Les différentes étapes de la constitution de la strie lipidique et de la plaque d’athérome. LDL : “low density lipoprotein”	18
Figure 10 : Signaux de la régulation de l’homéostasie énergétique.....	21
Figure 11 : Effets comparables et potentialisateurs de l’obésité et du vieillissement sur la capacité antioxydante et le stress oxydant.....	25
Figure 12 : Feuille et tronc de <i>Fagara tessmannii</i> Eng. (Rutaceae).	31
Figure 13 : Protocole de préparation de l’extrait aqueux des écorces de <i>F. tessmannii</i>	36
Figure 14 : Dispositif pour la mesure des paramètres hémodynamiques et de l’activité électrique du cœur chez le rat anesthésié	41
Figure 15 : Représentation et fonctionnement de la chambre à organes isolés.....	43
Figure 16 : Protocole expérimental pour l’étude des effets préventifs et curatifs de <i>Fagara tessmannii</i> sur l’hypertension induite par le L – NAME.	46
Figure 17 : Protocole expérimental pour l’étude des effets protecteurs de l’extrait de <i>F. tessmannii</i> sur les troubles cardiovasculaires liés à l’obésité chez le rat.	52
Figure 18 : Courbe d’étalonnage de la quantité des protéines	61
Figure 19 : Courbes d’étalonnage de l’activité de l’ASAT et de l’ALAT	62
Figure 20 : Courbe d’étalonnage des nitrites	71
Figure 21 : Courbe d’étalonnage du peroxyde d’hydrogène.....	72
Figure 22 : Effets aigus de doses uniques de <i>F. tessmannii</i> sur la pression artérielle systolique et Aire nette Sous la Courbe correspondante.	78

Figure 23 : Effets aigus de doses uniques de <i>Fagara tessmannii</i> sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle pulsée..	78
Figure 24 : Influence du propranolol et de la yohimbine sur les effets aigus de <i>Fagara tessmannii</i> sur la pression artérielle systolique et Aire nette Sous la Courbe associée, la fréquence cardiaque, et la pression artérielle pulsée.	79
Figure 25 : Influence de la réserpine ou de l'atropine sur les effets aigus de <i>Fagara tessmannii</i> sur la pression artérielle systolique et Aire nette Sous la courbe associée, la fréquence cardiaque et la pression artérielle pulsée..	80
Figure 26 : Impact du L – NAME ou de l'indométacine sur les effets aigus de <i>Fagara tessmannii</i> sur la pression artérielle systolique et Aire nette Sous la courbe correspondante, la fréquence cardiaque et la pression artérielle pulsée.	81
Figure 27 : Effets cumulatifs de <i>F. tessmannii</i> sur les anneaux d'aorte avec endothélium et sans endothélium précontractés avec la Phe et Aire Sous la Courbe correspondante.....	82
Figure 28 : Effets de d'atropine sur l'effet vasorelaxant induit par <i>F. tessmannii</i> sur anneaux d'aorte avec endothélium précontractés à la Phe et Aire sous la courbe correspondante.	83
Figure 29 : Effets de l'indométacine, du L – NAME, et du bleu de méthylène sur l'effet vasorelaxant induit par <i>F. tessmannii</i> sur anneaux d'aorte avec endothélium précontractés à la Phe et Aire sous la courbe correspondante.....	84
Figure 30 : Effet protecteur de l'extrait aqueux de <i>Fagara tessmannii</i> sur la perte pondérale induite par le L - NAME..	85
Figure 31 : Effets préventifs de <i>F. tessmannii</i> sur la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, la pression artérielle pulsée, et la fréquence cardiaque des rats soumis au L - NAME.	86
Figure 32 : Effets préventifs de <i>F. tessmannii</i> sur le profil lipidique.....	87
Figure 33 : Effets préventifs de <i>Fagara tessmannii</i> sur les taux de nitrites, de malonedialdéhyde, de protéines, de glutathion réduit et l'activité de la catalase chez les rats traités au L-NAME.....	89
Figure 34 : Effets préventifs de <i>F. tessmannii</i> sur l'épaisseur de la média aortique et la fibrose des artères coronaires.	90
Figure 35 : Effet protecteur de <i>F. tessmannii</i> sur la fibrose cardiaque induite par l'administration de L - NAME.....	92
Figure 36 : Effets de l'extrait aqueux de <i>F. tessmannii</i> sur la variation pondérale chez les rats hypertendus au L - NAME.	93

Figure 37 : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur les pressions artérielles systolique, diastolique, pulsée, et la fréquence cardiaque des rats hypertendus au L - NAME.....	95
Figure 38 : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur le profil lipidique chez les rats hypertendus au L - NAME.	96
Figure 39 : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur les nitrites tissulaires chez les rats hypertendus au L - NAME.....	97
Figure 40 : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur les protéines tissulaires chez les rats hypertendus au L - NAME.	98
Figure 41 : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur la concentration tissulaire du glutathion réduit chez les rats hypertendus.....	99
Figure 42 : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur l'activité tissulaire de la catalase.....	99
Figure 43 : Effet curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur le taux de malondialdéhyde tissulaire.....	100
Figure 44 : Évolution pondérale pendant l'installation de l'obésité et effets de l'extrait de <i>F. tessmannii</i> sur la masse corporelle chez les obèses	101
Figure 45 : Effets de <i>F. tessmannii</i> sur la consommation alimentaire et l'élimination fécale des rats obèses.	102
Figure 46 : Effets de <i>F. tessmannii</i> sur la consommation hydrique et le volume urinaire des rats obèses.	104
Figure 47 : Influence du jeûne sur la perte pondérale : effets curatifs de <i>F. tessmannii</i>	105
Figure 48 : Activité locomotrice des rats obèses : effets curatifs de l'extrait de <i>F. tessmannii</i>	106
Figure 49 : profil des rats normaux et obèses.	107
Figure 50 : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur la sensibilité à l'insuline aux semaines 21 et 27, et Aires sous la courbe et vitesses de disparition du glucose plasmatique correspondantes..	111
Figure 51 : Effets de <i>F. tessmannii</i> sur la glycémie et la tolérance au glucose aux semaines 21 et 27, et Aires sous la courbe correspondantes.....	113
Figure 52 : Effets de <i>F. tessmannii</i> sur les paramètres hémodynamiques chez les rats obèses.	116
Figure 53 : Effets de <i>F. tessmannii</i> sur la réponse contractile α -adrénergique des rats obèses.	118
Figure 54 : Effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>Fagara tessmannii</i> sur la réponse vasorelaxante induite par le nitroprussiate de sodium ou l'Acétylcholine sur les anneaux d'aortes de rats obèses précontractés à la phényléphrine et Aires sous la courbe, puissance et efficacité respectivement associées.	119

Figure 55 : Teneur tissulaire en protéines et en glutathion réduit, et activité tissulaire de la catalase.	122
Figure 56 : Effets de l'extrait de <i>Fagara tessmannii</i> sur la concentration tissulaire en nitrites.	123
Figure 57 : Effets de l'extrait de <i>Fagara tessmannii</i> sur la quantité de malondialdéhyde. ..	124
Figure 58 : Effets de l'administration aigüe de l'extrait aqueux de <i>Fagara tessmannii</i> sur l'évolution pondérale.....	124
Figure 59 : Effets de l'administration subaigüe de l'extrait aqueux de <i>Fagara tessmannii</i> sur l'évolution pondérale.....	125
Figure 60 : Effets de l'administration subaigüe de l'extrait aqueux de <i>Fagara tessmannii</i> sur le profil lipidique.....	126

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Morbi - mortalité due aux maladies cardiovasculaires dans le monde.....	13
Tableau II : Définitions du concept de syndrome métabolique.....	24
Tableau III : Classification de l'hypertension	26
Tableau IV : Formes d'intoxication dues aux xénobiotiques	29
Tableau V : Composition de la diète normale des rats	34
Tableau VI : Batterie de déparaffinage.....	48
Tableau VII : Procédure de coloration à l'hématoxyline - éosine.....	49
Tableau VIII : Procédure de coloration à l'AFOG – Trichrome.....	50
Tableau IX : Expression des consommations journalières alimentaire et hydrique, du volume urinaire et de la masse fécale	53
Tableau X : Mode opératoire pour le dosage des triglycérides	57
Tableau XI : Mode opératoire pour le dosage du cholestérol total.....	57
Tableau XII : Mode opératoire pour le dosage du HDL - cholestérol.....	58
Tableau XIII : Protocole de dosage du LDL - cholestérol	59
Tableau XIV : Mode opératoire pour le dosage des protéines par la méthode de Biuret.....	60
Tableau XV : Mode opératoire pour le dosage de l'albumine sérique	61
Tableau XVI : Protocole de dosage des aminotransférases.....	62
Tableau XVII : Protocole de dosage de la γ -GT	63
Tableau XVIII : Protocole de dosage de la PAL.....	63
Tableau XIX : Protocole de dosage de la bilirubine.....	64
Tableau XX : Protocole de dosage de la créatinine	65
Tableau XXI : Mode opératoire pour le dosage de l'acide urique	65
Tableau XXII : Protocole de dosage du sodium.....	66
Tableau XXIII : Protocole de dosage du potassium.....	66
Tableau XXIV : Protocole de dosage des ions Cl^-	67
Tableau XXV : Protocole de dosage de la LDHase.....	68
Tableau XXVI : Protocole de dosage des ions calcium	68
Tableau XXVII : Protocole de dosage des ions Magnésium.....	69
Tableau XXVIII : Mode opératoire pour le dosage et établissement de la courbe d'étalonnage pour les nitrites	70
Tableau XXIX : Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage et de dosage de la catalase	71

Tableau XXX : Phytochimie qualitative de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>F. tessmannii</i>	76
Tableau XXXI : Effets de <i>F. tessmannii</i> sur les masses relatives cardiaque, hépatique et rénale des rats traités au L-NAME	85
Tableau XXXII : Effets préventifs de <i>F. tessmannii</i> sur les marqueurs sériques des fonctions hépatique, rénale et cardiaque.....	88
Tableau XXXIII : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur la masse relative de quelques organes et du tissu adipeux périrénal des rats hypertendus	94
Tableau XXXIV : Effets de <i>F. tessmannii</i> sur les marqueurs sériques des fonctions hépatiques, rénale et cardiaque des rats hypertendus	97
Tableau XXXV : Morphométrie des rats 21 semaines après la prise du glutamate monodique	108
Tableau XXXVI : Effets curatifs de <i>F. tessmannii</i> sur les paramètres morphométriques et les masses relatives de quelques organes dans l'obésité	109
Tableau XXXVII : Effets de <i>Fagara tessmannii</i> sur le profil lipidique des rats obèses.....	114
Tableau XXXVIII : Quelques paramètres des fonctions hépatique, rénale et intestinale des rats obèses traités et non traités	115
Tableau XXXIX : Effets de <i>Fagara tessmannii</i> sur l'ionogramme des rats rendus obèses .	115
Tableau XL : Effets de l'extrait de <i>F. tessmannii</i> sur les paramètres hématologiques chez les rats obèses	120
Tableau XLI : Effets subaigus de <i>Fagara tessmannii</i> sur les marqueurs de la fonction hépatique.....	127
Tableau XLII : Effets subaigus de l'extrait aqueux de <i>Fagara tessmannii</i> sur les marqueurs biochimiques de la fonction rénale	128
Tableau XLIII : Effets de <i>Fagara tessmannii</i> sur les paramètres hématologiques.....	129

RESUME

Les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de mortalité précoce et d'invalidité dans le monde. L'augmentation pandémique et les difficultés dans la prise en charge des facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, l'insulinorésistance et l'obésité, et/ou de leurs complications cardiovasculaires constituent l'un des problèmes de santé du millénaire et un lourd fardeau pour les pays à revenus faibles. Ces pays font cependant recours à la médecine traditionnelle. *F. tessmannii* est une Rutacée utilisée en phytothérapie au Cameroun pour traiter plusieurs affections parmi lesquelles les tumeurs, l'inflammation, les maladies du cœur et l'hypertension artérielle. Le but de ce travail consistait à évaluer les activités hypotensives et vasorelaxantes de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii* et les effets de cet extrait sur quelques altérations à risque cardiovasculaires liées à l'hypertension artérielle et à l'obésité. Dans la première partie de ce travail, les effets hypotenseurs de cet extrait de plante (5, 10, 20, 30, et 40 mg.kg⁻¹, *iv*) en administration aiguë ont été évalués chez les rats anesthésiés. L'effet de la dose de 30 mg.kg⁻¹ a été évalué en présence de certains antagonistes pharmacologiques. *In vitro*, les effets de l'extrait de plante sur les anneaux d'aorte isolée de rat pourvus ou non d'endothélium ont également été évalués en l'absence puis en présence de quelques antagonistes. Dans la deuxième partie de ce travail, deux modèles animaux ont permis d'explorer les effets de l'extrait de plante sur l'HTA et certaines altérations métaboliques à risques cardiovasculaires. L'extrait était administré durant 21 jours pendant (étude préventive) ou après (étude curative) l'induction de l'hypertension essentielle par administration de L – NAME (25 mg.kg⁻¹, *ip*). Les paramètres hémodynamiques ont été enregistrés. Une analyse sérique du profil lipidique, des ions K⁺ et Na⁺, des taux de protéines, d'albumine, de créatinine, d'acide urique, des activités du lactate déshydrogénase, de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la gamma-GT a été faite. Les homogénats d'organes cibles ont permis de mesurer l'activité de la catalase, la concentration du glutathion réduit, de malonyl dialdéhyde et des nitrites. L'histomorphométrie de l'aorte a été réalisée grâce la coloration à l'hématoxyline et éosine (H & E). Un examen de la microarchitecture de l'aorte et du cœur a été faite grâce aux colorations à la H & E et au AFOG – Trichrome. Les obtenir les altérations métaboliques (obésité, insulinorésistance et dyslipidémies), ont été confirmées 21 semaines après l'administration du glutamate monosodique (4 mg.g⁻¹, *sc*) aux rats néonataux, les quatre premiers jours consécutifs à leur naissance, puis aux jours 6, 8 et 10. Ces rats obèses ont été soumis à 6 semaines de traitement pharmacologique. Outre l'adiposité, l'index de masse

corporelle, l'index de Lee, la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose, la pression artérielle et la réactivité vasculaire des anneaux d'aorte thoracique isolée des rats ont été évalués. Les activités de l'ALAT et de l'ASAT, l'ionogramme, le taux de créatinine, et le statut oxydant ont également été évalués. La toxicité aiguë (2000 mg.kg⁻¹) de l'extrait aqueux a été menée. La toxicité subaiguë (28 jours) a été explorée en utilisant les doses de 100, 200 et 400 mg.kg⁻¹ de l'extrait. L'extrait a exercé une activité hypotensive, meilleure à la dose de 30 mg.kg⁻¹ ; laquelle activité a été diminuée par le prétraitement à la réserpine ou la présence de yohimbine, de propranolol, d'atropine, de L-NAME ou d'indométacine. Cette activité, liée aux composés bioactifs (alcaloïdes, polyphénols et terpénoïdes) mis en évidence, serait médiée au moins en partie par une action sympatholytique via l'inhibition de la libération pré – synaptique des catécholamines, le blocage des récepteurs α_2 et β – adrénergiques, et la diminution des résistances périphériques via l'activation des récepteurs muscariniques, du NOS et / ou la production de prostacycline. Des effet vasorelaxants endothélium – dépendants ont été observés sur les anneaux d'aorte isolée de rat, impliquant les voies de signalisations de la guanosine monophosphate cyclique et les récepteurs muscariniques. Le traitement chronique par voie orale de l'extrait de plante aux doses de 100 et 200 mg.kg⁻¹ prévient la survenue de l'HTA (effet préventif) et diminue la pression artérielle (effet curatif) chez les rats traités au L – NAME. Ces effets bénéfiques sont associés à une amélioration des dyslipidémies et du statut oxydant et à la protection contre les changements cardiovasculaires fonctionnels par diminution des activités des transaminases et lactate déshydrogénase et de la fibrose cardiaque. Aux mêmes doses, l'extrait de *F. tessmannii* a diminué l'adiposité générale, l'accumulation androïde des graisses, l'index de masse corporelle, l'index de Lee, dyslipidémies à risque coronarien, l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose, le déséquilibre ionique, l'augmentation de la pression artérielle et le remodelage artériel induits par le glutamate monosodique ; et a diminué la réponse contractile vasculaire liée à l'obésité. L'extrait s'est révélé faiblement toxique, avec une DL₅₀ supérieure à 2000 mg.kg⁻¹ en traitement aigu. Une leucopénie réversible deux semaines après l'arrêt des traitements a été observée à la dose 400 mg.kg⁻¹ en étude de la toxicité subaiguë. Les résultats ont montré que cet extrait de plante posséderait des effets hypotenseurs, antihypertenseurs, vasorelaxants, antidyslipidémiant, et antiobèses. Ces effets résultant de la présence de certains métabolites secondaires et du potentiel antioxydant de *F. tessmannii* justifierait, en partie l'usage empirique de cette plante dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

Mots clés : *Fagara tessmannii*, obésité, antihypertenseur, insulinorésistance, vasorelaxant, toxicité.

ABSTRACT

Cardiovascular disease remains the leading cause of early death and disability worldwide. The pandemic increase and the difficulties in the management of risk factors such as arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and obesity, and / or their cardiovascular complications constitute one of the millennium health problems and a heavy burden for low-income countries. However, these countries use traditional medicine. *F. tessmannii* is a Rutaceae used in folk medicine in Cameroon to treat several conditions including tumors, inflammation, heart disease and high blood pressure. The aim of this work was to evaluate the hypotensive and vasorelaxant activities of the stem bark aqueous extract of *F. tessmannii* and the effects of this extract on some cardiovascular risk alterations linked to arterial hypertension and obesity. In the first part of this work, the hypotensive effects of the plant extract (5, 10, 20, 30, and 40 mg.kg⁻¹, *iv*) in acute administration were evaluated by the invasive method in anesthetized rats. The effect of the dose of 30 mg.kg⁻¹ was evaluated in the presence of some pharmacological antagonists. *In vitro*, the effects of the plant extract on isolated rat aorta rings with and without endothelium were also evaluated in the absence and then in the presence of some antagonists. In the second part of this work, two animal models were used to explore the effects of the plant extract on high BP and some metabolic alterations with cardiovascular risks. The extract was administered for 21 days during (preventive study) or after (curative study) the essential hypertension-induced by the inhibition of NO - Synthase by L - NAME (25 mg.kg⁻¹, *ip*). Hemodynamic parameters were recorded. An analysis of lipid profile, levels of protein, albumin, activities of lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, ALT, AST and gamma- GT, levels of creatinine, uric acid and K⁺ and Na⁺ ions were assessed. Target organ homogenates were used to measure catalase activity, the concentration of reduced glutathione, malonyl dialdehyde and nitrites. Histomorphometry of the aorta was performed using H&E staining. An examination of the microarchitecture of the aorta and heart was performed using H&E and AFOG - Trichrome stains. Metabolic alterations (obesity, insulin resistance and dyslipidemia) were obtained after 21 weeks follow the administration of monosodium glutamate (4 mg.g⁻¹, *sc*) in neonatal rats on the first four days after parturition, then on days 6, 8 and 10. These obese rats were subjected to 6 weeks of pharmacological treatment. In addition to adiposity, body mass index, Lee's index, insulin sensitivity and glucose tolerance, blood pressure and vascular reactivity of isolated thoracic aortic rings of rats were assessed. The activities of ALT and AST, ionogram, creatinine level, and oxidative status were also assessed. The acute toxicity (2000 mg.kg⁻¹) of the aqueous extract was conducted. Subacute toxicity (28 days) was explored

using doses of 100, 200 and 400 mg.kg⁻¹ of the extract. The extract showed better hypotensive activity at a dose of 30 mg.kg⁻¹. This activity, linked to the bioactive compounds (alkaloids, polyphenols and terpenoids) demonstrated, would be mediated at least in part by a sympatholytic action via the inhibition of the presynaptic release of catecholamines, the blocking of the α_2 and β - adrenergic receptors, and decrease in peripheral resistance via activation of muscarinic receptors, NOS and/or prostacyclin production. Endothelium-dependent vasorelaxant effects were observed on isolated rat aortic rings, involving cyclic guanosine monophosphate signaling pathways and muscarinic receptors. Chronic oral treatment of the plant extract at the doses of 100 and 200 mg.kg⁻¹ prevents the occurrence of hypertension (preventive effect) and reduces blood pressure (curative effect) in rats treated with L - NAME. These beneficial effects are associated with an improvement in dyslipidemia and oxidative status and with protection against functional cardiovascular changes by decreasing transaminases, lactate dehydrogenase and cardiac fibrosis. At the same doses, *F. tessmannii* extract reduced general adiposity, android fat accumulation, body mass index, Lee index, coronary risk dyslipidemia, insulin resistance, intolerance to glucose, ionic imbalance and increased blood pressure and arterial remodeling induced by monosodium glutamate; and decreased the vascular contractile response associated with obesity. The extract was shown to be of low toxicity, with an LD₅₀ greater than 2000 mg.kg⁻¹ in acute treatment. Reversible leukopenia two weeks after stopping treatment was observed at a dose of 400 mg.kg⁻¹ in the subacute toxicity study. The results showed that this plant extract would have hypotensive, antihypertensive, vasorelaxant, anti-lipid-lowering, and antiobese effects resulting in part from the presence of certain secondary metabolites and antioxidant activities. This would in part justify the empirical use of this plant for the management of cardiovascular diseases.

Key words : *Fagara tessmannii*, obesity, insulin resistance, antihypertensive, vasorelaxant, toxicité

Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCVs) constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles sont la première cause de mortalité et de handicap et représentent un enjeu majeur de santé publique dans le monde (Kaptoge *et al.*, 2019; WHO, 2021). Les changements socio - démographiques dans plusieurs pays du monde ont amélioré les conditions de vie. Cette amélioration associée à l'augmentation de la sédentarité et l'alimentation riche en graisses a pour conséquence la récurrence des dyslipidémies, de l'obésité, du diabète et de l'hypertension artérielle (HTA) qui sont des facteurs de risque des MCVs (Ren *et al.*, 2008). Le risque cardiovasculaire global se définit comme la probabilité de développer dans un temps donné une maladie cardiovasculaire en fonction de plusieurs facteurs de risque considérés simultanément (Kreger, 1991; Mahmood *et al.*, 2014). Ce risque cardiovasculaire est fortement augmenté chez les personnes présentant un syndrome métabolique (SM). Le SM associe aux facteurs liés aux modes de vie et aux facteurs physiologiques, des signes de risques de dysfonctionnement métaboliques tels que l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose et les perturbations du métabolisme lipidique (Alberti *et al.*, 2005; Grundy, 2006; Mohamed, 2014; Rukavina *et al.*, 2018). Les principaux facteurs de risque contribuant à des modifications métaboliques qui augmentent le risque des MCVs sont l'HTA, le surpoids / obésité, l'hyperglycémie et la dyslipidémie athérogènes (Kaptoge *et al.*, 2019). Les altérations métaboliques responsables des pathologies cardiovasculaires comprennent entre autres l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose, le surpoids / obésité et les dyslipidémies (McMillen & Robinson, 2005; Wakabayashi & Daimon, 2019).

En 2018, l'OMS rapportait que plus de 70 % de décès dans le monde étaient imputables aux maladies non transmissibles (MNT) dominées par les MCVs (cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies et HTA), les cancers, le diabète de type 2, l'obésité, et les affections respiratoires chroniques (WHO, 2018a). Les MCVs sont responsables du plus grand nombre de décès dus aux MNT, soit 17,9 millions par an dont plus des trois quarts de ces chiffres surviennent dans des pays à revenus faible ou intermédiaire (WHO, 2018b; Kaptoge *et al.*, 2019). Au Cameroun, les MNT représentent environ 23,3% de la mortalité globale (OMS, 2019). L'OMS projette le nombre de décès annuels dus aux MCVs à 23,6 millions d'ici 2030 (OMS, 2011).

L'augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiométaboliques ces dernières années a largement contribué à la croissance de la morbi-mortalité liée aux complications cardiovasculaires (Aneja, 2004). En 2015, l'HTA a conservé le palmarès de première cause de morbi-mortalité, touchant respectivement les hommes et les femmes de plus de 25 ans aux proportions de 24,0 % et 20,5 % dans le monde, 29,7 % et 29,5 % en Afrique, et de 28,8 % et 27,9 au Cameroun (WHO, 2021). La prédominance mondiale de l'obésité a presque triplé de 1975 à 2016. En 2016, plus de 1,9 milliards d'adultes étaient en surpoids et 650 millions étaient obèses (WHO, 2020). L'obésité est la deuxième cause de décès précoce évitable après le tabagisme, avec plus de 2,8 millions de décès par an (WHO, 2014, 2020). Au Cameroun, elle a touché 5,8 % d'hommes et 17,1 % de femmes adultes en 2014 (WHO, 2015). Ainsi, l'obésité est en voie de devenir le problème de santé le plus commun du XXI^{ème} siècle, contribuant à l'augmentation des MCVs.

L'obésité est un facteur de risque susceptible d'intervenir dans de nombreuses pathologies (MCVs, diabète, maladies respiratoires, etc) associées aux anomalies métaboliques (Sies *et al.*, 2005; Atashak *et al.*, 2011). Les anomalies métaboliques telles que les dyslipidémies, l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose, l'augmentation du risque thrombotique et des marqueurs de l'inflammation et l'HTA sont associées à un dysfonctionnement des cellules endothéliales et à une élévation du stress oxydant (Lewington *et al.*, 2007). Ces altérations à risques cardiovasculaires constituent une sérieuse menace à la santé des populations et un lourd fardeau socio - économique malgré les progrès incessants dans la compréhension de leurs physiopathologies et le développement des traitements conventionnels.

Le traitement classique des risques cardio - métaboliques par les statines – metformine pour les prédiabétiques, les thérapies antidiabétique, antihypertensive, antidyslipidémiantes et anorexigène, est controversé à cause de leurs effets indésirables. On distingue : la prise de poids et l'hypoglycémie iatrogènes induites par les antidiabétiques oraux (Coudreau, 2009), les dyslipidémies, l'insulinorésistance, la crise de goutte et l'hypotension orthostatique provoquées par certains antihypertenseurs (Tera & Burnier, 2002; Millogo *et al.*, 2018), les myalgies et le risque de diabète induits par les statines (Aubert *et al.*, 2016; Descamps & Chenu, 2016), ou la dépendance et les effets psychiatriques, les complications cardiovasculaires, l'anxiété et la nervosité induits par les coupe - faim (Makoundou & Golay, 2011). Les meilleures approches actuelles sont la combinaison de la prise de médicaments avec les mesures hygiéno-diététiques et l'exercice physique (Dixit *et al.*, 2012).

Il est de ce fait impératif de rechercher de nouvelles approches thérapeutiques pouvant améliorer le statut métabolique à risque cardiovasculaire sans ou avec des effets indésirables moindres. Une grande partie de la population mondiale fait recours à la phytothérapie. La richesse potentielle des substances naturelles, peu coûteuses et accessibles aux populations défavorisées, a poussé l’OMS à élaborer une stratégie pour le développement et l’évaluation de la médecine traditionnelle (WHO, 2002). Au Cameroun, le ministère de la santé et le Centre de Recherche sur les Plantes médicinales et la Médecine Traditionnelle (CRPMT) à l’Institut de Recherches Médicinales et d’Etudes des Plantes Médicinales (IMPM) promeuvent cette médecine (WHO, 2003). Les plantes constituent une source importante de métabolites secondaires mieux tolérés et aux propriétés thérapeutiques effectives. Des propriétés cardio et vasculo - protectrices de plusieurs extraits de plantes ont été scientifiquement prouvées (Tom *et al.*, 2018; Bilanda *et al.*, 2019; Ntchapda *et al.*, 2020; Chinte *et al.*, 2021; Massa *et al.*, 2021). Parmi les plantes utilisées en médecine traditionnelle au Cameroun, figure *Fagara tessmannii*.

Le genre *Fagara* (Rutaceae) est traditionnellement utilisé dans le traitement entre autres des maladies cardiaques, urinaires et vénériennes (Okeyo, 2008). Certains métabolites isolés de ce genre ont montré des propriétés anti - hypertensives (Adesina, 2005). Au Cameroun, le décocté des écorces et des feuilles de *F. tessmannii* est utilisé dans le traitement de l’HTA. Certains extraits de cette plante ont présenté des propriétés inhibitrices de l’ α - glucosidase (Mbaze *et al.*, 2007), et contiennent des triterpènes (Mbaze *et al.*, 2007), des alcaloïdes et des polyphénols (Ayafor, 1984).

Compte tenu des effets hypotenseurs et vasorelaxants souvent rapportés aux métabolites secondaires, l’hypothèse est que l’extrait de *Fagara tessmannii* pourrait avoir des effets hypotenseurs et vasorelaxants.

F. tessmannii, au vu de son usage traditionnel pour les soins des maladies cardiaques et l’HTA, aurait-il des effets préventifs et curatifs sur un modèle d’hypertension primaire ?

Compte tenu de son usage traditionnel sur les maladies cardiaques et ses propriétés inhibitrices de l’ α -glucosidase, *F. tessmannii* aurait-il aussi des effets bénéfiques sur les altérations cardiovasculaires résultant de l’obésité ?

La consommation de la plante entrainerait -elle des effets indésirables aigus et à moyen terme ?

Ce travail avait pour objectif principal, du point de vue pharmacologique et biologique, d’évaluer les activités préventives et curatives de l’extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur

quelques altérations à risque de maladies cardiovasculaires chez le rat, et d'élucider les mécanismes d'action éventuels de cet extrait de plante. Spécifiquement, il a été question de :

- * déterminer les effets directs de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur la pression artérielle chez les rats normotendus et sur les anneaux d'aorte isolée du rat normotendu ;
- * évaluer les effets préventifs et curatifs de l'extrait sur les paramètres hémodynamiques, biochimiques et / ou histomorphométriques dans l'hypertension essentielle induite par le L-NAME ;
- * évaluer les effets curatifs de l'extrait sur les paramètres biométriques, hémodynamiques, vasculaires, biochimiques et sur quelques aspects du métabolisme du glucose sur le modèle d'obésité induit par le glutamate monosodique (GMS) ;
- * déterminer la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait de plante chez les rats mâles et femelles *Wistar*.

CHAPITRE I :
REVUE DE LA LITTERATURE

I.1. Généralités sur le système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est constitué du cœur, des vaisseaux et du sang. Ce système approvisionne tous les organes du corps en sang afin d'y distribuer l'oxygène et les nutriments et de les débarrasser du dioxyde de carbone et d'autres déchets métaboliques. Le cœur est un organe musculaire creux (Figure 1) situé dans le médiastin et spécialisé dans la propulsion du sang dans les vaisseaux du corps qui servent de conduits au passage du sang (Marieb, 1999).

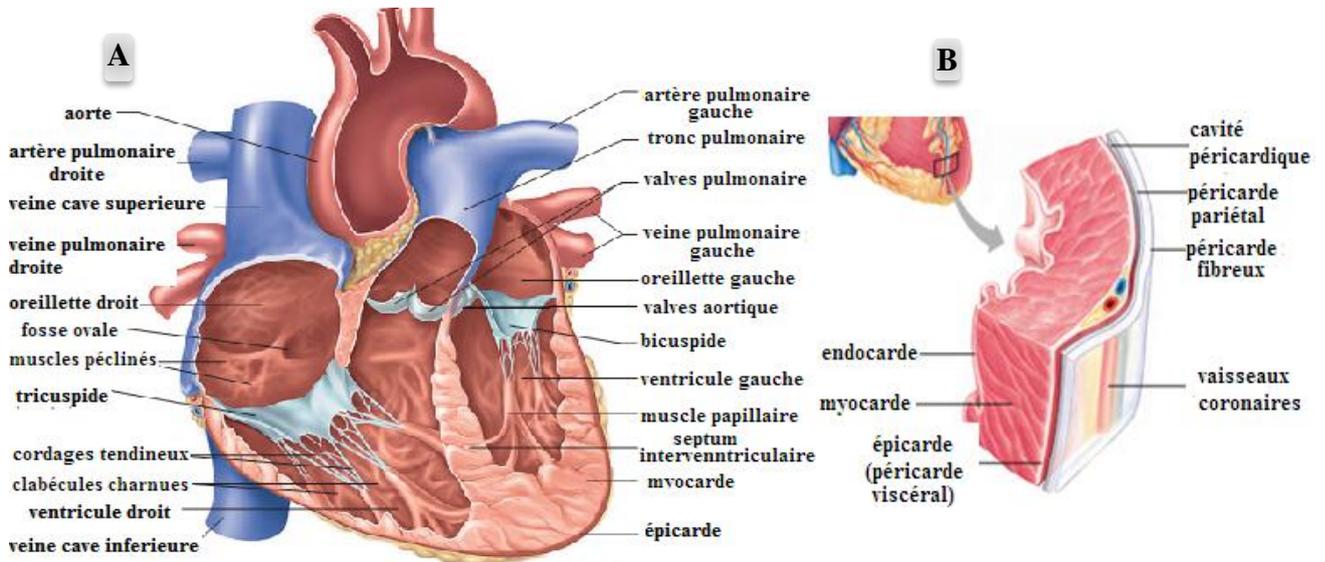


Figure 1: Coupe frontale (A) montrant les cavités et les valves cardiaques, enveloppes et tuniques de la paroi du cœur (B) (Mader, 2004).

Les vaisseaux sanguins se divisent en trois grandes catégories : les artères, les capillaires et les veines. À l'exception des capillaires qui possèdent une seule couche (l'intima), la paroi des vaisseaux présente fondamentalement de l'intérieur vers l'extérieur trois couches : l'intima, la média et l'adventice (Figure 2). L'intima est composée d'une membrane basale constituée de collagène et de mucopolysaccharides, de tissu conjonctif et d'une couche unique de cellules endothéliales (endothélium), laquelle constitue la zone de contact du sang avec les vaisseaux. La média, localisée sous l'intima, est composée d'un mélange de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs) et de fibres élastiques. L'adventice quant à elle est formée d'une couche de fibres de collagènes disposées parallèlement au grand axe des vaisseaux (Bonnet & Millet, 1971).

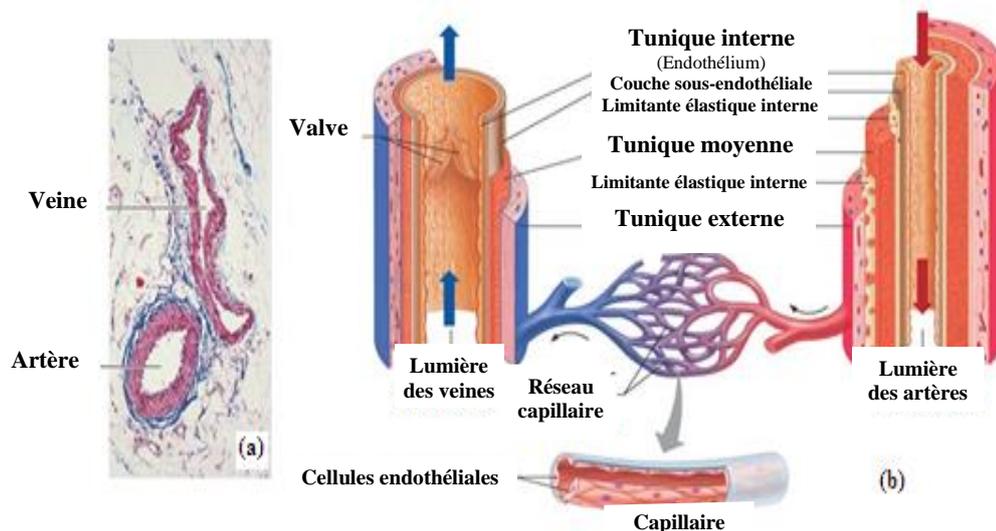


Figure 2 : Structures macroscopique (a) et microscopique (b) des artères, des capillaires et des veines (Marieb & Hoehn - Pearson, 2013).

I.2. Physiologie de la circulation

I.2.1. Facteurs influençant la circulation sanguine

Dans le système circulatoire, le cœur s'assimile à une pompe, les artères à des conduits, les artérioles à des conduits de résistance, les capillaires à des lieux d'échange et les veines à des réservoirs (Marieb, 1999). Trois facteurs importants interviennent dans la physiologie de la circulation : le débit sanguin, la pression sanguine et la résistance artérielle.

✓ **Le débit sanguin** est le volume de sang qui s'écoule par unité de temps. Relativement constant au repos, il peut varier suivant les besoins d'un organe proportionnellement à la pression différentielle et inversement à la résistance périphérique. Il dépend de la fréquence cardiaque (FC) et du volume d'éjection systolique (VES) : $Débit\ cardiaque = FC \times VES$.

✓ **La pression sanguine** est la force par unité de surface que le sang exerce sur la paroi vasculaire. Elle est exprimée en millimètre de mercure (mmHg). La pression artérielle (PA) maintient les parois du système artériel distendues et assure l'écoulement du sang. Elle dépend du débit cardiaque (DC) et de la résistance périphérique totale (RPT) suivant la relation $PA = DC \times RPT$. Sa mesure se fait par des méthodes auscultatoire, oscillométrique et intra-artérielle au niveau des artères où elle n'est soumise qu'à leur élasticité et au volume de sang afférent. Lorsque le ventricule gauche se contracte et expulse le sang dans l'aorte, les parois artérielles élastiques s'étirent permettant ainsi à la pression sanguine d'atteindre son maximum : c'est la PA systolique (PAS). Pendant la diastole ventriculaire, la fermeture de la valve aortique empêche le reflux du sang dans ledit ventricule ; l'évacuation du sang de l'aorte explique pourquoi la pression aortique atteint son point minimal ; c'est - à - dire la PA diastolique (PAD). La PA moyenne (PAM) est déterminée suivant la formule $PAM = PAD + (1/3 \times (PAS - PAD))$ (Lamia & Chemla, 2006).

✓ **La résistance** est la force résultant de la friction du sang sur les parois des vaisseaux. Elle s'oppose à l'écoulement sanguin. Comme la friction est surtout manifeste dans la circulation périphérique, loin du cœur, on parle généralement de résistance périphérique. Elle est proportionnelle à la longueur des vaisseaux et à la viscosité du sang (qui sont normalement invariables chez un sujet en bonne santé) et inversement proportionnelle à la quatrième puissance du rayon vasculaire (Guerreschi, 2013).

I.2.2. Mécanismes de régulation de la pression sanguine

On distingue des mécanismes nerveux (à court terme) et des mécanismes chimiques (à moyen ou long terme).

I.2.2.1. Mécanismes nerveux

Les mécanismes nerveux visent principalement à distribuer le sang de manière à répondre à des besoins précis des tissus et maintenir une PA adéquate via les centres vasomoteurs et cardiaques : ce sont les centres cardiovasculaires. La plupart de ces mécanismes agissent par l'intermédiaire d'arcs réflexes composés de barorécepteurs, situés dans les parois des vaisseaux et les cavités du cœur, et des neurofibres afférentes associées du centre vasomoteur du bulbe rachidien, des neurofibres vasomotrices et des muscles lisses vasculaires (Figure 3). Les influx provenant des chémorécepteurs et les centres cérébraux supérieurs peuvent également influencer sur les mécanismes nerveux (Marieb & Hoehn - Pearson, 2013).

Le système nerveux autonome est un facteur important dans la régulation de la fréquence et la contractilité cardiaques et de la vasomotricité. Les neurofibres sympathiques libèrent des catécholamines qui se fixent aux récepteurs α et β – adrénergiques, diminuant ainsi le seuil d'excitation du nœud sinusal avec une tachycardie, une augmentation de l'influx cellulaire des ions Ca^{2+} et donc de la contractilité. Le système parasympathique libère de l'acétylcholine, qui régule la concentration intracellulaire en calcium. Les chimiorécepteurs périphériques (de la crosse aortique et du glomus carotidien) et médullaires, capables de détecter les variations brusques de teneurs en O_2 et en CO_2 ou de pH, transmettent leurs influx stimulateurs au centre vasomoteur (Marieb, 1999; Rhoades & Tanner, 2003; Mader, 2004). Lors des chutes brutales de la pression au niveau cérébral, les centres cérébraux supérieurs régulent la PA via les réflexes ischémiques médullaires qui envoient des influx aux centres cardiovasculaires de la moelle oblongata lesquels envoient une stimulation sympathique. L'augmentation de la FC et de la contractilité cardiaque et la vasoconstriction qui en résultent restaurent la perfusion.

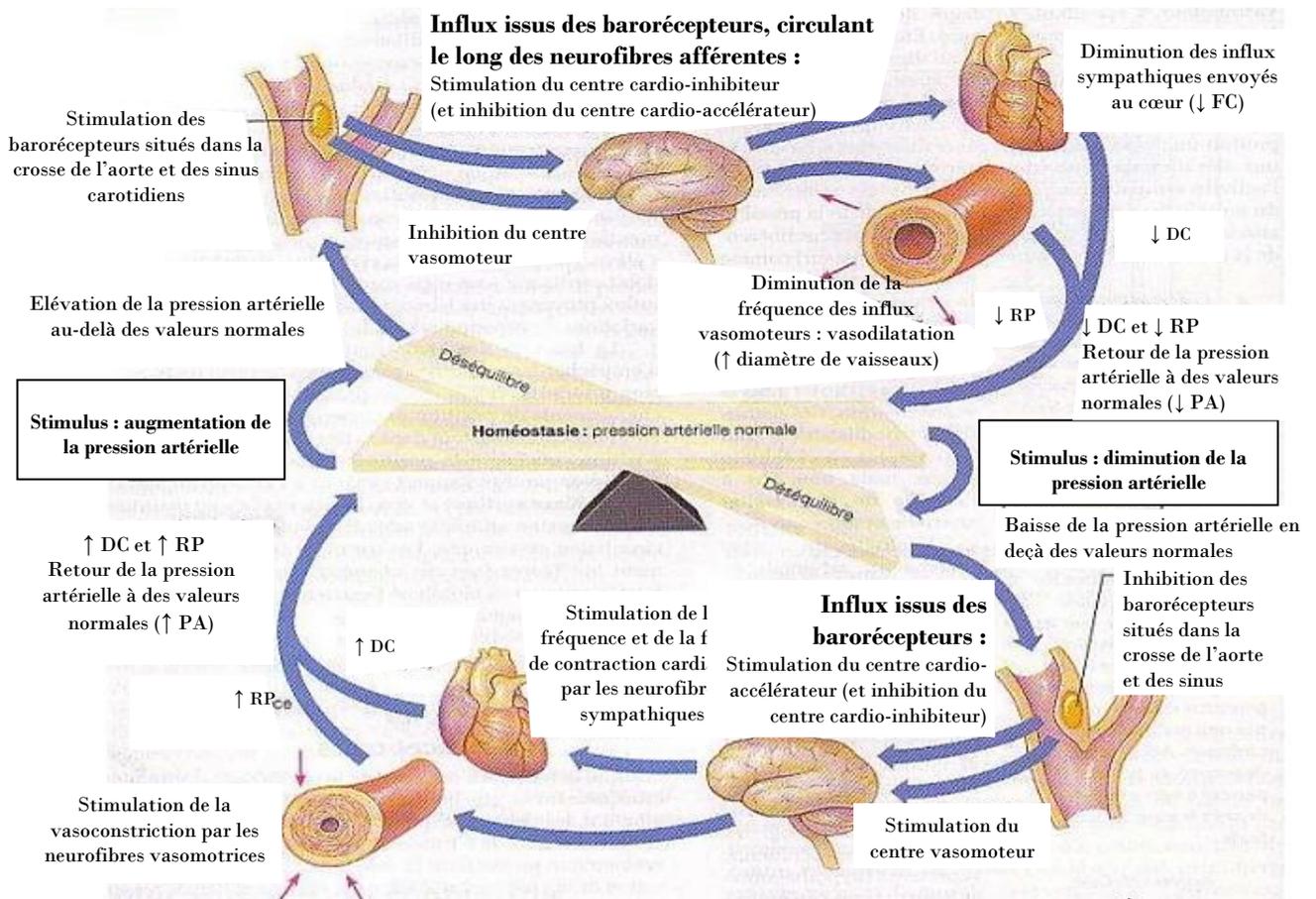


Figure 3 : Régulation de la pression artérielle par les barorécepteurs (Marieb, 1999). DC : débit cardiaque ; RP : résistance périphérique ; FC : fréquence cardiaque ; \uparrow : augmentation ; \downarrow : diminution.

I.2.2.2. Mécanismes chimiques

De nombreuses substances, en occurrence les hormones libérées dans le sang, influent sur la pression artérielle en agissant directement sur le muscle lisse vasculaire ou sur le centre vasomoteur ; ce sont entre autres :

- Les hormones de la médullosurrénale (adrénaline, noradrénaline, dopamine, ...) sont généralement libérées dans le sang lors du stress. Outre leurs actions cardiaques, elles provoquent une vasoconstriction généralisée (Tanguy & Anouar, 2007);
- Le facteur natriurétique auriculaire (FNA) qui, produit par les oreillettes en réponse à leur distension, réduit la pression hydro-natriurétique et provoque une vasodilatation généralisée par inhibition des sécrétions de rénine et d'aldostérone ; alors que l'hormone antidiurétique (ADH) hypothalamique a une action hypertensive via la réduction de la diurèse et la vasoconstriction qui en découle ;
- L'angiotensine II (Ang II) : une diminution de la pression sanguine active la formation, par le système rénine - angiotensine - aldostérone (SRAA) de l'Ang II, vasoconstricteur et stimulateur du système nerveux sympathique. L'Ang II stimule également la réabsorption tubulaire des ions Na^+ et Cl^- et de l'eau directement ou via l'activation de la sécrétion d'ADH

et d'aldostérone, et la croissance des fibres musculaires lisses et myocardiques entre autres (Figure 4) (Marieb, 1999; Mader, 2004).

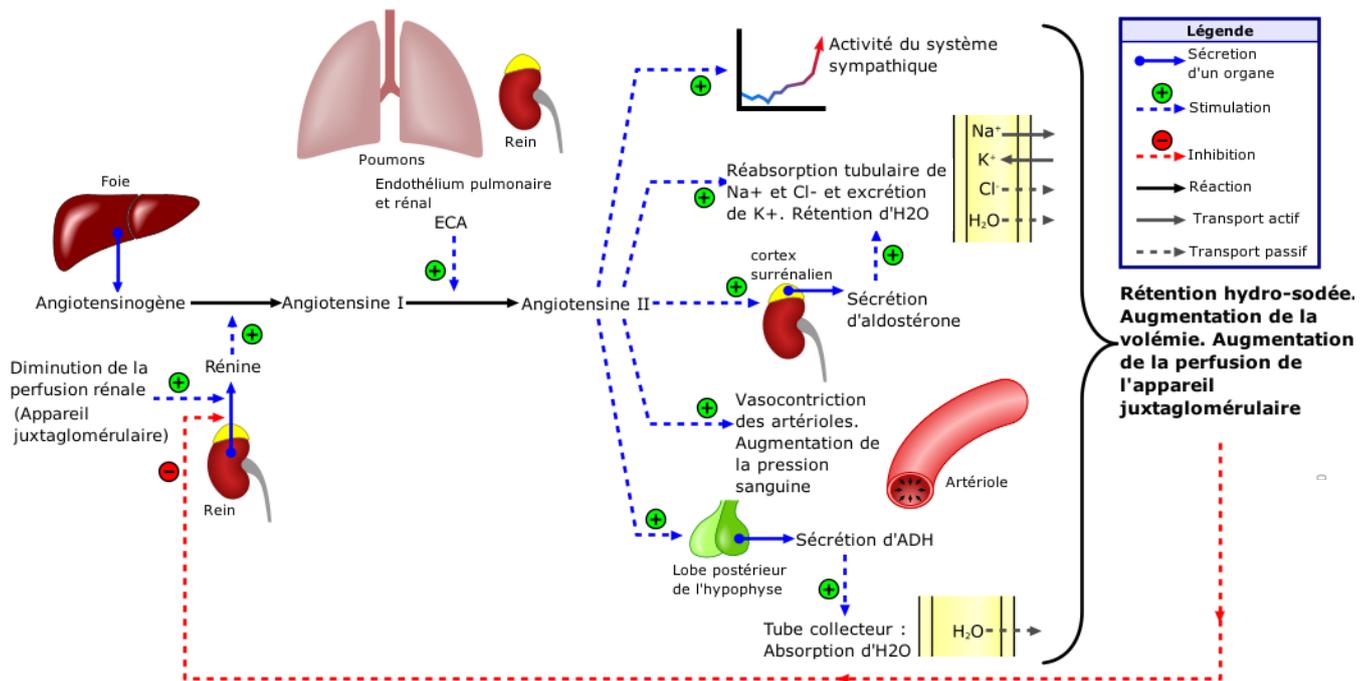


Figure 4 : Système rénine – angiotensine – aldostérone (Rad, 2006). La diminution de la perfusion rénale stimule la sécrétion de la rénine qui clive l'angiotensinogène en angiotensine I transformée à son tour en angiotensine II par l'ACE. L'angiotensine II exerce un effet vasoconstricteur sur les artérolles via la stimulation du système nerveux sympathique, et stimule la sécrétion d'aldostérone et de vasopressine (ou anti-diurétique hormone, ADH), et ainsi la réabsorption de sels et la rétention d'eau ce qui conduit à l'augmentation de la pression artérielle. Alternativement, le RAAS peut également être activé par une faible concentration de NaCl dans la macula densa ou par activation sympathique.

I.2.2.3. Mécanismes intrinsèques : autorégulation

Les ajustements automatiques de la pression artérielle sont régis par des facteurs locaux, certains indépendants des facteurs systémiques. Les organes peuvent réguler la pression locale en modifiant la résistance artériolaire : 1) un excès de métabolites induit par une augmentation du flux sanguin local entraîne une vasoconstriction compensatoire ou 2) la contraction des CMLVs stimulée par un étirement brusque des vaisseaux induit par une élévation de la PA (Guyton & Hall, 2006). Des phénomènes inverses se produisent lors des faibles étirements témoignant d'une PA basse. Dans tous les cas, certaines substances vasoactives sont libérées par les plaquettes sanguines, les cellules endothéliales, et les tissus périvasculaires (Barton *et al.*, 2012). L'histamine, les kinines et la prostacycline (PGI₂) libérées lors des inflammations, des allergies, des traumatismes et d'efforts physiques stimulent la vasodilatation ou la vasoconstriction.

I.2.3. Vosomotricité et maintien de l'homéostasie vasculaire : rôle de l'endothélium

I.2.3.1. Mécanisme de contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire

L'endothélium normal joue un rôle crucial dans la régulation du tonus vasculaire et dans le maintien de l'homéostasie vasculaire en modulant les réponses physiologiques résultant des forces

I.2.3.2. Rôle de l'endothélium

L'endothélium normal joue un rôle crucial dans la régulation du tonus vasculaire et dans le maintien de l'homéostasie vasculaire en modulant les réponses physiologiques résultant des forces de cisaillement et la synthèse des médiateurs endocrines (Barton *et al.*, 2012; Bernatova, 2014). C'est une source importante de médiateurs chimiques qui contrôlent la contractilité de la CMLV et influencent les fonctions des plaquettes et des mononucléaires sanguins. L'endothélium vasculaire libère la PGI₂ qui, en plus de son effet vasodilatateur, inhibe la libération sympathique de noradrénaline. Les intermédiaires endoperoxydes des prostaglandines agissent sur les récepteurs du thromboxane A₂ produisant ainsi des effets opposés à ceux de la PGI₂. L'endothélium libère d'autres molécules vasodilatatrices : l'"endothelium-derived hyperpolarizing factor" (EDHF) qui agirait sur les canaux potassiques calcium - dépendants des CMLVs, le peptide natriurétique de type C et l'adrenomédulline. Enfin, l'endothélium produit des enzymes telles que l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des transporteurs agissant sur des hormones circulantes et représentant d'importantes cibles thérapeutiques (Figure 5) (Bernatova, 2014).

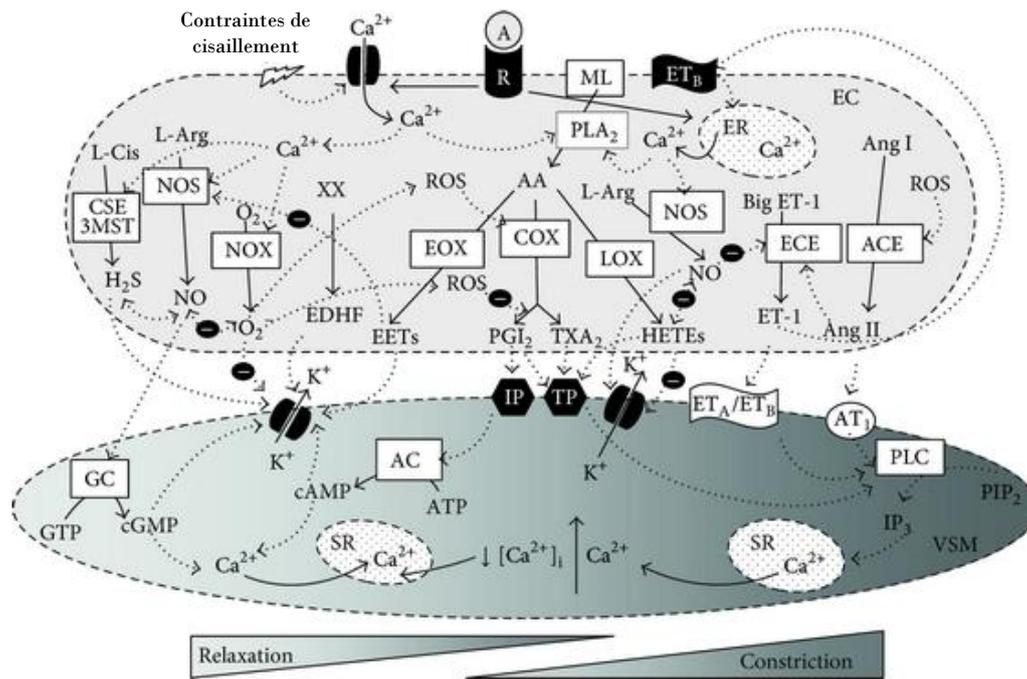


Figure 5 : Schéma d'interactions entre les différents facteurs dérivés de l'endothélium et leurs mécanismes d'action dans les cellules endothéliales. L'activation du récepteur (R) approprié par son agoniste (A) ainsi que la contrainte de cisaillement conduisent à des modifications de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire dans les cellules endothéliales qui affectent l'activité des NOS, CSE, NOX et PLA_2 entraînant la libération de métabolites dérivés de NO, H_2S , ROS et AA, respectivement. ROS peut en outre inhiber (-) la production de PGI_2 et élever celle des TXA_2 et Ang II. De plus, il existe des interactions significatives entre les NO, H_2S et superoxyde ainsi qu'entre les NO, Ang II, ET-1 et HETE. Les EDRF individuels affectent alors les cellules musculaires lisses vasculaires, par modulation des récepteurs ou canaux appropriés, entraînant la relaxation ou la constriction des CMLVs respectives (Bernatova, 2014).

3MST : 3-Mercaptopyrivate sulfurestérase, AA : acide arachidonique, AC: adénylate cyclase, ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine, Ang I et II : Angiotensine I et II, AT1 : récepteur de type 1 de l'Ang II, ATP : Adénosine - 5' - triphosphate, Big ET - 1 : polymère de l'ET - 1, cAMP : adénosine monophosphate cyclique, cGMP : guanosine monophosphate cyclique, COX : cyclooxygénase, CSE : cystathionine γ - lyase, ECE : enzyme de conversion de l'ET - 1, EDHF : "Endothelium - derived hyperpolarizing factor", EDRFs : "Endothelium-derived relaxing factors", EETs : acides epoxyeicosatriénoïques, ER/SR : réticulum endo/sarcoplasmique, ET- 1 : endothéline - 1, ET_A et ET_B : récepteurs de types A et B de l'endothéline, GC : guanylate cyclase, GTP : guanosine - 5' - triphosphate, H_2S : sulfide d'hydrogène, HETEs : acides monohydroxyeicosatétraénoïques, IP : récepteur de PGI_2 , IP_3 : inositol 1,4,5 - trisphosphate, L - Arg : L - arginine, L - Cis : L - cystéine, LOX : Lipoxygénase, ML : lipides membranaires, NO : oxyde nitrite, NOS : NO synthase, NOX : NADPH oxydase, PGI_2 : prostacycline, PIP_2 : phosphatidylinositol 4,5 - bisphosphate, PLA_2 : phospholipase A_2 , PLC : phospholipase C, ROS : espèces réactives de l'oxygène, TP : récepteur d'endoperoxide thromboxane/prostaglandine, TXA_2 : Thromboxane A_2 , VSM : "Vascular smooth muscle cell", EC : "endothelial cell", XX : autres, substances non spécifiquement mentionnées, capables de produire l'hyperpolarisation.

La découverte du monoxyde d'azote (NO) a amélioré la compréhension du rôle de l'endothélium ; sa production contribue pour une grande part aux relaxations endothélium-dépendantes dans les grandes artères isolées. Le NO ou l'“Endothelium - Derived Relaxing Factor ” (EDRF) sont secrétés lorsque le débit sanguin augmente et aussi en réponse à certaines substances telles que l'acétylcholine et la bradykinine (Vanhoutte & Tang, 2008; Vanhoutte, 2009). Il agit par l'intermédiaire de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), second messenger, pour favoriser une vasorelaxation à la fois systémique et très localisée (Figure 6). Cependant, le NO est rapidement détruit et ses effets sont très brefs, mais lorsque sa synthèse est inhibée, la pression artérielle monte en flèche (Paulis *et al.*, 2008; Qu *et al.*, 2010; Rajendran *et al.*, 2013). Le NO inhibe l'adhésion des plaquettes et des leucocytes sur l'endothélium et, en synergie avec la PGI₂, inhibe l'agrégation plaquettaire (Vanhoutte, 2009). Le NO inhibe également la prolifération des CMLVs et empêche la production des molécules d'adhésion et d'endothéline. Cette dernière (endothéline 1) serait produite en continu par l'endothélium des vaisseaux de résistance permettant de maintenir en continu une contractilité de base en agissant sur les récepteurs ET-1 vasoconstricteurs des CMLVs (Figures 5 et 6) (Vanhoutte, 2009).

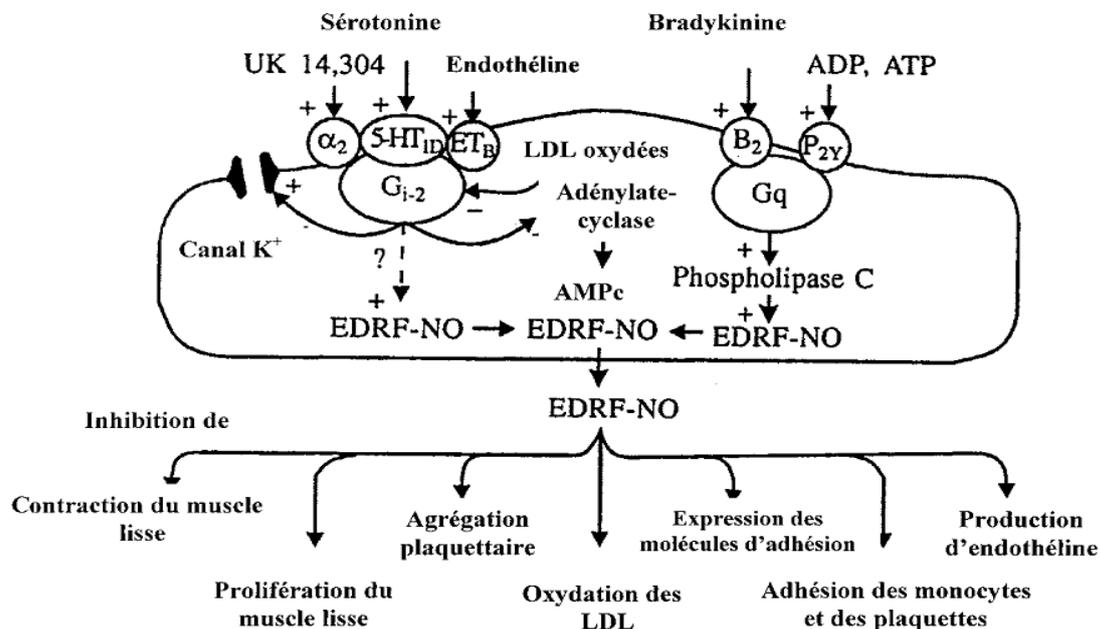


Figure 6 : Processus de transduction des signaux dans la cellule endothéliale.

α_2 : récepteurs alpha adrénergique, 5-HT_{1D} : récepteur de la sérotonine, ET_B : récepteurs de l'endothéline, B₂ : récepteurs de la bradykinine, P_{2Y} : récepteurs des purines, G : protéines de couplage, AMPc : adénosine monophosphate cyclique, EDRF-NO : “Endothelium-derived relaxing factors”- monoxyde d'azote, LDL : lipoprotéines de basse densité, ATP : adénosine triphosphate, ADP : adénosine diphosphate (Vanhoutte, 2002).

I.3. Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCVs) regroupent un ensemble diversifié de troubles fréquents et graves affectant le cœur et les vaisseaux. Selon la partie du corps atteinte par l'athérosclérose, différentes maladies peuvent se déclarer : le cœur avec l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde (IDM) et l'insuffisance cardiaque (IC), les malformations cardiaques congénitales, le cerveau avec l'accident vasculaire cérébral (AVC) et les démences vasculaires, les artères périphériques avec l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), ou les maladies hypertensives entre autres (Figure 7). Les maladies coronariennes et les AVC sont en grande partie dus à l'athérosclérose qui évolue pendant plusieurs années de façon silencieuse avant de se manifester au travers de ces complications.

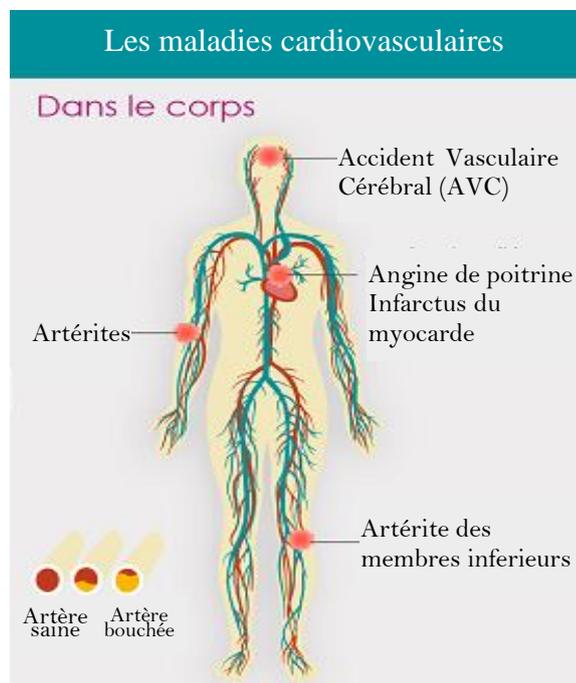


Figure 7 : Maladies cardiovasculaires en fonction de la localisation corporelle (Institut Pasteur de Lille, 2019).

I.3.1. Épidémiologie

Les MCVs sont la première cause en croissance de mortalité et d'invalidité dans le monde avec environ 18 millions de décès chaque année (Amani & Sharifi, 2012). Parmi ces décès, 80 % sont dus à des crises cardiaques et des AVC, et plus des trois quarts surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. En 2012, 34 % des décès par MCVs sont survenus chez des personnes de moins de 70 ans. Les MCVs touchent de manière disproportionnée les pays à revenu faible et dans de nombreux pays, le fardeau économique et social est le plus élevé parmi les groupes pauvres et défavorisés (WHO, 2016a). Si les tendances actuelles se poursuivent, la

plupart des régions verront une augmentation continue du nombre de décès dus aux MCVs (Tableau I) (IHME, 2018; WHO, 2018c; Vos *et al.*, 2020).

Tableau I : Morbi - mortalité due aux maladies cardiovasculaires dans le monde (WHO, 2018c).

	Morbidity		Mortality	
	2000	2016	2000	2016
Cardiopathie rhumatismale	0,50	0,30	0,61	0,51
Maladie cardiaque hypertensive	0,67	0,90	1,18	1,58
Cardiopathie ischémique	4,50	6,50	13,44	16,59
Accident vasculaire cérébral	4,36	5,20	9,88	10,16
Cardiomyopathie, myocardite, endocardite	0,47	0,40	0,58	0,73
Autres maladies circulatoires	1,32	1,61	1,63	1,94
Maladies cardiovasculaires	12,28	14,81	27,31	31,40
Toutes les causes	100,00	100,00	100,00	100,00

I.3.2. Facteurs de risque cardiovasculaires

I.3.2.1. Définitions

Facteur de risque : Un facteur de risque est une variable clinique ou biologique associée à une augmentation du risque de développer une maladie avec une relation de causalité entre le facteur et la maladie. C'est un caractère universel entretenant des cohérences chronologique et physiopathologique fortes et indépendantes dont l'ampleur détermine celle de la maladie. La suppression ou la diminution d'un facteur de risque entraîne une baisse de l'incidence de la maladie ou de ses complications : cette réversibilité est l'argument le plus fort pour affirmer l'existence d'une relation causale (Bongard & Ferrières, 2006).

Marqueur de risque : à la différence du facteur, le marqueur de risque n'a pas de responsabilité causale démontrée dans la survenue de la maladie et de ses complications. Son taux augmente en même temps que s'aggrave la maladie, mais sans influencer son évolution. Il est considéré, du moins jusqu'à ce jour comme un simple témoin de la maladie. Sa diminution ne modifie pas l'évolution de la maladie (Brousseau, 2010).

Risque cardiovasculaire global : C'est la probabilité de développer une pathologie cardiovasculaire dans un temps donné (habituellement dix ans), en fonction de plusieurs facteurs de risque considérés simultanément (Kreger, 1991; Mahmood *et al.*, 2014).

I.3.2.2. Classification des facteurs de risque cardiovasculaires

La classification des facteurs de risque cardiovasculaires est controversée à cause de plusieurs paramètres notamment degré d'imputabilité (Grundy *et al.*, 1999; De Backer, 2003), modifiables ou non, intermédiaires ou biologiques.

I.3.2.2.1. Classification selon le degré d'imputabilité

Ils peuvent être classés en trois grands groupes ; ainsi on distingue les facteurs majeurs, prédisposants et discutés.

Les facteurs majeurs : ce sont entre autres le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète de type 2, et le vieillissement.

Les facteurs prédisposants : on y trouve l'obésité androïde, la sédentarité, les antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce, l'origine géographique, la précarité, et la ménopause.

Les facteurs de risque discutés : dans cette classe l'on trouve l'élévation des triglycérides, des lipoprotéines LDL petites et denses, de l'homocystéine, et de la lipoprotéine A, les facteurs pro-thrombotiques, les marqueurs pro-inflammatoires, les facteurs génétiques, et les facteurs infectieux.

I.3.2.2.2. Classification selon la modifiabilité

Ce sont les facteurs non modifiables et les facteurs modifiables (Amouyel, 2005; Bongard & Ferrières, 2006).

✓ Facteurs de risque non modifiables ou physiologiques

- **L'âge et le sexe** : avant 65 ans la mortalité cardiovasculaire des hommes est 3 à 4 fois supérieure à celle des femmes. Cette protection disparaît après la ménopause et le nombre absolu de décès cardiovasculaires devient plus important chez les femmes que chez les hommes.

- **L'hérédité** qui repose sur la notion d'événements précoces chez les parents ou dans la fratrie. Ceux-ci peuvent être liés à la transmission génétique de facteurs de risque modifiables (hypercholestérolémie familiale, HTA, diabète...).

✓ Facteurs de risque modifiables

- **Les facteurs psychosociaux** (faible niveau socioéconomique, la dépression, l'anxiété, le stress, l'hostilité, la perte de soutien et de cohésion sociale) ;

- **Les facteurs comportementaux ou intermédiaires** : Certains facteurs majeurs et prédisposants tirent leur origine, du moins en partie, dans le passé nutritionnel des individus, notamment pendant la vie fœtale et la première enfance (Gluckman, 2004; Mcmillen & Robinson, 2005). C'est pourquoi l'OMS définit huit principaux facteurs de risque de maladies non transmissibles (WHO, 2014a, 2016a) dont 4 facteurs comportementaux (alimentation inadéquate, consommation excessive d'alcool et de sel, inactivité physique, et tabagisme) desquels découlent les **facteurs biologiques classiques ou métaboliques** (Obésité, hypertension artérielle, dyslipidémies, hyperglycémie).

I.3.3. Physiopathologie

Les maladies cardiovasculaires (MCVs), qu'elles touchent les artères coronaires, cérébrales ou périphériques, partagent une physiopathologie commune. Une défaillance de l'homéostasie endothéliale peut provoquer une forte accumulation de dépôts de graisses (le plus souvent du cholestérol porté par les lipoprotéines de faible densité (LDL)) sur les parois des artères. Ces dépôts de graisses oxydées dans une situation de stress oxydant, deviennent athérogènes et forment des plaques d'athérome. Les parois des artères durcissent, on parle alors d'athérosclérose et de thrombose (ou coagulation). L'athérosclérose ne provoque dans un premier temps aucun symptôme. Puis, le rétrécissement des artères s'aggrave et entraîne un ralentissement de la circulation sanguine et une moins bonne oxygénation des organes (cœur, cerveau, muscles des jambes...) (Arnal *et al.*, 2003).

I.3.3.1. Dysfonction endothéliale au cœur des pathologies vasculaires

L'endothélium occupe une place importante dans l'homéostasie vasculaire. Son dysfonctionnement entraînerait des troubles cardiovasculaires. Chez l'homme et l'animal de laboratoire, le statut de l'endothélium est un important marqueur d'athérosclérose puisque la diminution de la quantité de NO libérée, conduit en général au développement des pathologies cardiovasculaires et à une augmentation de la morbidité et de la mortalité (Viles-Gonzalez *et al.*, 2003; Grover-Páez & Zavalza-Gómez, 2009; Barton, 2010; Bernatova, 2014; Guo *et al.*, 2014). La dysfonction endothéliale se caractérise par une perturbation des mécanismes d'homéostasie cardiovasculaire, notamment un déséquilibre de la balance entre les substances vasoconstrictrices et vasodilatatrices produites par l'endothélium. Ce dysfonctionnement s'exprime généralement sous forme de détérioration de la relaxation endothélium-dépendante, principalement provoquée par la biodisponibilité réduite d'EDRF et amplifiée par les substances vasoconstrictrices (Barton, 2010). Les inhibiteurs de la NO-synthase (NOS) provoquent une vasoconstriction dans la plupart des lits vasculaires et une augmentation de la pression artérielle systémique chez l'animal comme chez l'homme (Nguelefack-Mbuyo *et al.*, 2012; Leong *et al.*, 2015). Le vieillissement marqué par la rigidité artérielle et l'exposition prolongée aux contraintes de cisaillement, associés à des facteurs de risque tels que l'hypertension, l'obésité, le diabète, l'hypercholestérolémie, et le stress accélèrent le vieillissement endothélial (Barton, 2010; Niemann *et al.*, 2011; Stepan *et al.*, 2011).

I.3.3.2. Stress oxydant au cœur des complications cardiovasculaires

Le stress oxydant est un syndrome au cours duquel s'installe un déséquilibre profond de la balance entre les éléments pro - oxydants et antioxydants de l'organisme en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles. Il résulte des processus d'oxydo - réduction mettant en jeu l'oxygène. Ce qui conduit à la production excessive d'intermédiaires réactionnels appelés espèces réactives de l'oxygène. En effet, ces radicaux libres et d'autres molécules non - radicalaires mais oxydantes qui présentent également une activité oxydante significative, cherchent à appairer leurs électrons célibataires en réagissant avec de nombreuses molécules de leur environnement, provoquant des dommages cellulaires en chaîne.

Les espèces réactives de l'oxygène (EROs) sont des dérivés de l'oxygène hautement réactifs et instables, pouvant potentiellement réagir avec chaque composant cellulaire et provoquer son oxydation. Elles sont responsables des dysfonctions métaboliques cellulaires via la peroxydation lipidique, l'oxydation et l'inactivation des protéines de structure et enzymatiques, et l'altération de l'ADN (Griendling & FitzGerald, 2003). Ce sont des agents toxiques impliqués dans la régulation des fonctions de prolifération et responsables des dysfonctions et morts cellulaires. Ces espèces sont produites spontanément et de manière continue au sein des organismes vivants en aérobiose qui possèdent des systèmes antioxydants capables de contrebalancer leur pouvoir oxydant (Figure 8). Leur implication dans l'hypertension artérielle, l'athérogenèse, la dysfonction endothéliale, le diabète ou encore l'obésité a été démontrée (Griendling & FitzGerald, 2003).

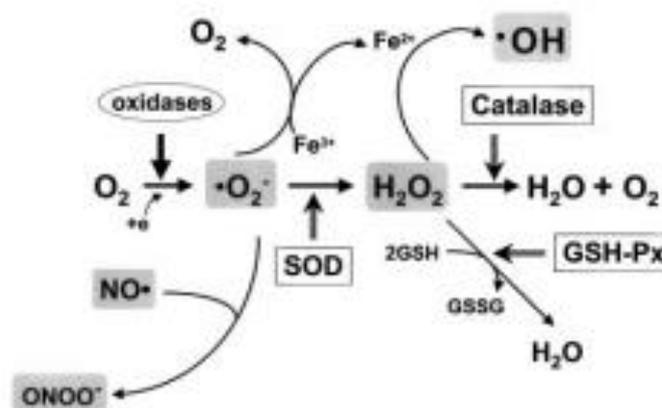


Figure 8 : Les espèces réactives de l'oxygène les plus importantes dans les cellules vasculaires : synthèse et dégradation. Les oxydases convertissent l'oxygène en $O_2\cdot^-$, qui est ensuite dismuté en H_2O_2 par la superoxyde dismutase (SOD). Le H_2O_2 peut être converti en H_2O par la catalase ou la glutathion peroxydase (GSH-Px) ou en radical hydroxyle ($\cdot OH$) après réaction avec le Fe^{2+} . De plus, le radical $O_2\cdot^-$ réagit rapidement avec l'oxyde nitrique ($NO\cdot$) pour former du peroxyde nitrique ($ONOO\cdot$) (Griendling & FitzGerald, 2003).

En condition physiologique normale, l'oxygène, élément indispensable à la vie, produit en permanence au niveau de la mitochondrie des EROs particulièrement toxiques pour l'intégrité cellulaire lorsque la balance est en faveur des pro - oxydants. Le stress oxydant est défini en ce sens comme un déséquilibre en faveur d'un excès de molécules pro - oxydantes aux conséquences néfastes. Ces EROs induisent des altérations biochimiques intracellulaires, telles que l'oxydation des lipides, des protéines ou encore l'oxydation de l'ADN impliquée dans le développement de diverses pathologies. Au niveau vasculaire, le stress oxydant est reconnu comme étant à l'origine (ou comme représentant un facteur aggravant) de plusieurs pathologies (Viridis *et al.*, 2014). De plus, les EROs sont capables de modifier la balance relaxation / contraction vers la contraction, jouant un rôle primordial dans la physiopathologie cardiovasculaire. En effet, il a été démontré que la production vasculaire d'anions superoxydes est augmentée dans divers modèles d'hypertension artérielle comme les modèles de rats spontanément hypertendus (SHR), par inhibition chronique de NOS, par infusion chronique d'angiotensine II ou encore induite par un régime hyperlipidique. Il semble que certains dérivés de l'oxygène, dont l'anion superoxyde, ont la propriété de réagir très rapidement avec le NO, et ainsi d'empêcher son action (Manning *et al.*, 2005; Da Cunha *et al.*, 2014) (Figure 8).

I.3.3.3. Athérosclérose

L'athérosclérose est la cause la plus fréquente des MCVs et de la mortalité associée. C'est un processus inflammatoire affectant les moyennes et grosses artères. La dysfonction endothéliale a été identifiée comme l'une des étapes initiant sa formation (Galkina & Ley, 2009; Libby, 2012). Le premier événement observable dans le processus d'athérosclérose est l'accumulation de plaques (cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c), calcium et fibrine) dans les artères de grand et moyen calibre. La plaque d'athérome se caractérise par la formation d'une strie lipidique évoluant en corps nécrotique dans la région sous - endothéliale (Libby, 2012). Le corps nécrotique est composé de cellules inflammatoires, de débris apoptotiques, de lipides, de macrophages spumeux ainsi que de CMLVs chargées de lipides et est recouvert d'un cap fibreux (Figure 9). L'athérosclérose est considérée comme une maladie dynamique et progressive résultant de la combinaison d'une dysfonction endothéliale et d'une inflammation. Ce processus inflammatoire s'accompagne de la libération des molécules d'adhésion, de stimulation et d'attraction des cellules immunitaires ("vascular cell adhesion molecule 1" (VCAM-1), "monocyte chemotactic protein 1" (MCP-1) et "macrophage colony - stimulating factor" (M-CSF)), des cytokines inflammatoires telles que les interleukines (IL-1 et IL-8), les facteurs de nécrose tumorale (TNF- α et β) et l'interféron- γ ; et

des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et 9) responsables de la vulnérabilité de la plaque (Arnal *et al.*, 2003; Grover-Páez & Zavalza-Gómez, 2009; Amani & Sharifi, 2012).

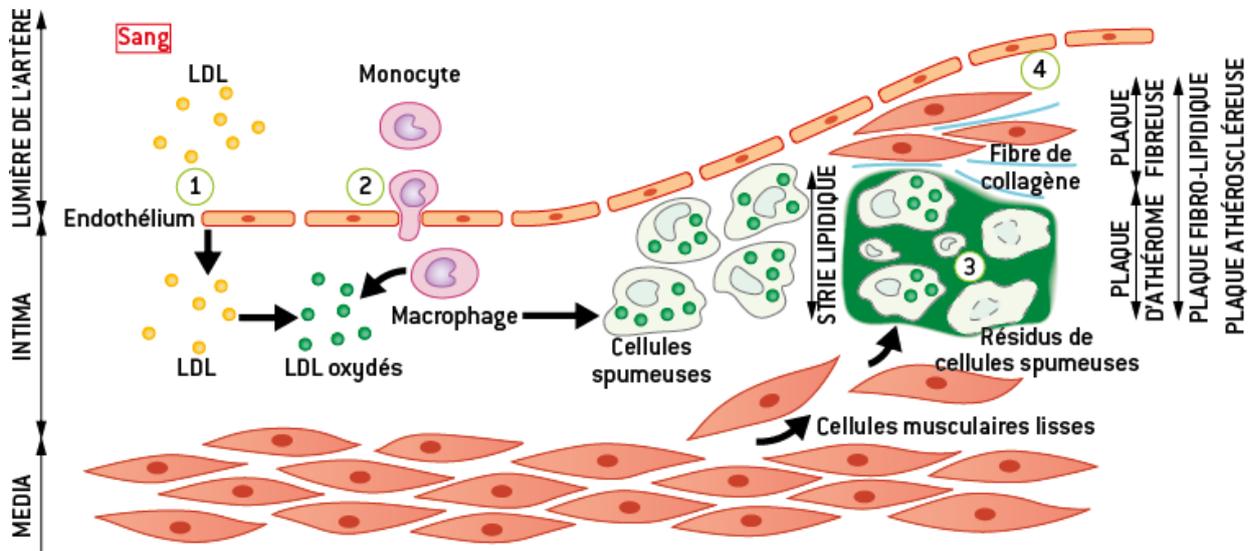


Figure 9 : Les différentes étapes de la constitution de la strie lipidique et de la plaque d'athérome.

LDL : “low density lipoprotein” (Arnal *et al.*, 2003).

I.4. Altérations à risques cardiovasculaires

Les altérations métaboliques et l'HTA sont des facteurs de risque cardiovasculaires particulièrement spéciaux au vu de leur incidence croissante et, en conséquence de leurs effets délétères sur le système cardiovasculaire, leur modifiabilité dans la prévention et la prise en charge.

I.4.1. Diabète de type 2

Le diabète est une pathologie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique et des perturbations du métabolisme glucidique, lipidique et protidique (ADA, 2019). Le diabète de type 2 (DT2) représentant 90 à 95 % de tous les cas de diabète est caractérisé par une résistance à l'insuline et une diminution progressive de sa sécrétion par les cellules β pancréatiques associées à une prédisposition génétique (ADA, 2004). Le diabète dont la prévalence mondiale a presque doublé, passant de 4,7 % de la population adulte en 1980 à 8,5 % en 2014, a causé plus de 1,6 millions de décès en 2016 (WHO, 2016b; Kaptoge *et al.*, 2019).

L'hyperglycémie chronique endommage progressivement les petits vaisseaux sanguins des reins et des yeux (qui s'obstruent) ainsi que les nerfs et provoque de graves lésions cardiaques et vasculaires (MCVs), oculaires (rétinopathies), rénales (néphropathies), et nerveuses (neuropathies) et la sensibilité aux infections. Ces complications parmi lesquelles

figurent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, l'amputation des jambes, la perte de la vision et des lésions nerveuses, représentent la principale cause de morbidité chez les patients diabétiques (WHO, 2016b; Zhou *et al.*, 2016). L'intolérance au glucose et l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) sont des affections intermédiaires dans la transition entre une glycémie normale et le diabète (notamment de type 2), bien que la transition ne soit pas inévitable. Les personnes présentant une intolérance au glucose ou une HMJ sont davantage exposées au risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Le surpoids et l'obésité sont les plus grands facteurs de risque de DT2 (Pedersen, 1992; Meigs *et al.*, 2007; ADA, 2019). Le DT2 cause des dysfonctions artérielles en altérant certaines fonctions des cellules endothéliales, des CMLVs et des plaquettes et en favorisant le stress oxydant (Grover-Páez & Zavalza-Gómez, 2009). Le DT2 est donc un facteur de risque cardiovasculaire.

I.4.2. Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale et excessive de graisses néfastes pour la santé. L'indice de masse corporelle (IMC) - qui est le rapport du poids (P) divisé par le carré de la taille (T) : $IMC = P \text{ (kg)}/T \text{ (m)}^2$ - permet de classer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Un IMC normal est situé entre 18,5 et 24,9 kg.m². On parle de maigreur pour un IMC < 18,5 ; de surpoids pour un IMC compris entre 25 et 29,9 et d'obésité pour un IMC ≥ 30 kg.m² (WHO, 2020). L'obésité est en voie de devenir le problème de santé le plus commun du XXI^e siècle car elle contribuera de façon importante à la prévalence, malgré tout élevée des maladies chroniques d'origine métabolique.

Le surpoids a une influence majeure sur la précocité et l'ampleur des perturbations métaboliques (diabète, HTA, hypercholestérolémie...) apparaissant chez les adultes jeunes et d'âge moyen et les risques d'événements cardiovasculaires.

I.4.2.1. Epidémiologie

L'obésité est une épidémie mondiale croissante et l'un des problèmes de santé publique les plus visibles, mais les plus négligés. C'est la deuxième cause de mortalité prématurée évitable après le tabagisme avec plus de 2,8 millions de décès chaque année (WHO, 2014, 2020). L'"International Obesity Task Force" (IOTF) a considéré l'obésité comme la «maladie du millénaire» (Hernández *et al.*, 2019). En 2016, plus de 1,9 milliards d'adultes étaient en surpoids et 650 millions étaient obèses. La prévalence de l'obésité, présente de nos jours aussi bien dans les pays développés que ceux en voie de développement a presque triplé de 1975 à

2016 (Amani & Sharifi, 2012; WHO, 2020). L'IMC a augmenté régulièrement dans la plupart des pays, parallèlement à une augmentation de la proportion de la population vivant aussi bien en zone urbaine que rurale (NCD-RisC, 2019). L'obésité pourrait ainsi devenir la première cause de morbi - mortalité dans le monde en 2040 (IHME, 2018).

I.4.2.2. Physiopathologie

I.4.2.2.1. Obésité et diabète

Le mode de vie occidental sédentaire est à l'origine d'un déséquilibre énergétique entre les apports et les dépenses caloriques. Un bilan énergétique positif, en partie attribuable à une prise alimentaire excessive ou hypercalorique, s'avère l'un des facteurs ayant contribué à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète. En effet, les individus des populations des pays industrialisés sont de plus en plus nombreux à présenter un surplus de poids résultant de changements majeurs dans leurs habitudes de vie (Poirier & Després, 2003; WHO, 2020).

Certaines zones du SNC sont principalement impliquées dans le contrôle de l'homéostasie énergétique en intégrant des signaux nerveux, métaboliques ou hormonaux en réponses aux changements de la balance énergétique. Le principe repose sur un état d'équilibre entre les apports fournis par l'alimentation et les dépenses énergétiques de l'organisme. En association avec le système mésolimbique dopaminergique et le tronc cérébral qui reçoit notamment les afférences vagales, l'hypothalamus joue un rôle déterminant dans le contrôle de la prise alimentaire (Sadler & Wilding, 2004; Page *et al.*, 2012).

Les signaux orexigènes s'accompagnent d'une stimulation de la prise alimentaire tandis que les anorexigènes ou satiétogènes entraînent une inhibition de la prise alimentaire. Une augmentation de la prise alimentaire conduisant à l'obésité est induite suite à la lésion du noyau ventro - médian par exemple par le glutamate monosodique retrouvé dans la plupart des réhausseurs de goût ("goût umami"). A l'inverse, une destruction de l'aire hypothalamique latérale entraîne une réduction alimentaire associée à une maigreur. Un schéma dualiste de la régulation de l'appétit s'ensuit avec un centre de satiété pour l'hypothalamus ventro - médian et un centre de la faim pour l'aire latérale (Figure 10) (Haslam *et al.*, 2014).

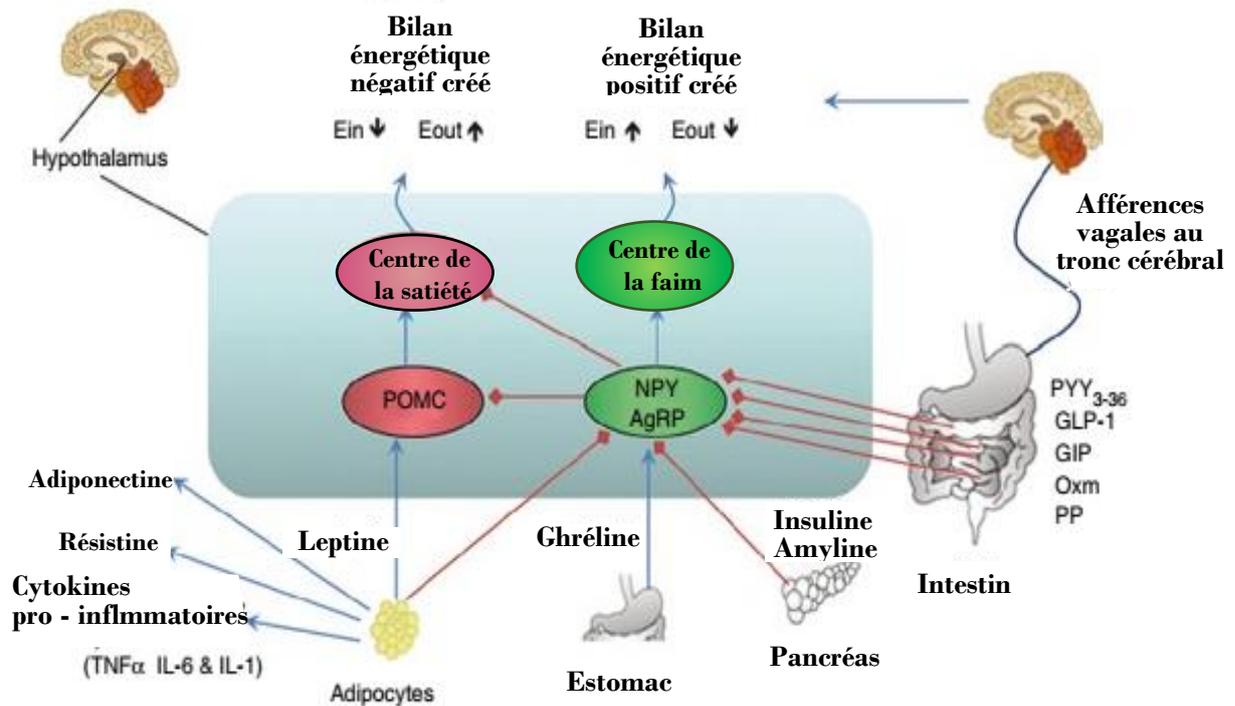


Figure 10 : Signaux de la régulation de l'homéostasie énergétique. AgRP : "agouty related peptide"; Ein : énergie entrante ; Eout : énergie sortante ; GIP : "glucose - dependent insulinotropic polypeptide", GLP - 1 : "glucagon-like peptide - 1", IL - 1 et 6 : interleukine - 1 et 6 ; NPY : neuropeptide Y ; Oxm : oxyntomoduline, PP : polypeptide pancréatique, POMC : pro - opiomélanocortine, PYY : peptide YY, TNF α : " tumor necrosis factor alpha " \uparrow : augmentation ; \downarrow : diminution (Haslam *et al.*, 2014).

L'obésité est un facteur de risque susceptible de déclencher de nombreuses affections comme les MCVs, le diabète, l'HTA, les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, certains cancers, l'ostéoarthrite, les affections de la vésicule biliaire et des anomalies respiratoires, notamment l'apnée du sommeil (Poirier & Després, 2003).

I.4.2.2.2. Inflammation et dyslipidémie dans l'obésité

Les adipocytes possèdent une grande capacité de stockage des acides gras. Cependant, une balance énergétique positive excessive entraînera l'hyperplasie et l'hypertrophie adipocytaires. Ces adipocytes maintiennent alors un taux lipolytique normal tandis que l'expression des enzymes impliqués dans la synthèse des triglycérides est augmentée. L'hypercholestérolémie favorise la dysfonction endothéliale. L'oxydation des LDL-c augmente l'expression des molécules d'adhésion des cellules de surface de l'endothélium, alors que le HDL - cholestérol l'inhibe (Millán *et al.*, 2009). Par ailleurs, le HDL-c favorise la vasodilatation des artères coronariennes, d'où l'effet protecteur de son augmentation contre les MCVs (Amidou, 2018). Si la demande de stockage continue, l'adipocyte sécrète massivement la MCP-1 et de TNF- α marqueurs du stade pro - inflammatoire dans le tissu adipeux. Cet état pro - inflammatoire augmente l'infiltration de macrophages dans le tissu adipeux, qui peuvent

représenter jusqu'à 50 % du nombre total des cellules. Les macrophages infiltrés sécrètent davantage de TNF- α et les adipocytes devenus dysfonctionnels, sécrètent les adipocytokines inflammatoires. La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β et l'IL-6 réduit alors le potentiel des adipocytes à emmagasiner les triglycérides et augmente le taux de lipolyse : c'est l'installation de la dyslipidémie et une inflammation systémique de bas grade (Grundy, 2006).

I.4.2.2.3. Lipotoxicité et glucolipotoxicité

L'augmentation de la lipolyse au niveau du tissu adipeux en inflammation induit l'accumulation d'acides gras libres au niveau des organes non - adipeux, notamment le muscle, le foie et le pancréas. Il s'en suit une dysfonction cellulaire causée par le surplus de lipides, appelée lipotoxicité qui affecte les fonctions et le métabolisme cellulaire et se répercute au niveau de l'organe affecté. En effet, une augmentation du contenu en triglycérides intracellulaires est corrélée à une insulino-résistance dans les tissus insulino - sensibles (Girard, 2003; Magnan, 2006). Le terme glucolipotoxicité est utilisé pour expliquer la synergie existante entre un excès de glucose et de lipides. L'homéostasie lipidique et glucidique peut être modifiée lors de la glucotoxicité ou de la lipotoxicité. En effet, un excès de lipides inhibe l'utilisation du glucose. À l'inverse, une glucotoxicité diminue le taux de β - oxydation des acides gras pancréatiques et stimule l'expression des gènes de la lipogénèse, causant l'accumulation d'acides gras intracellulaires. La lipotoxicité au niveau des muscles, du cœur, du foie et du pancréas peut entraîner le développement de la résistance à l'insuline, des cardiomyopathies, des stéatoses hépatiques et du DT2 respectivement (Estadella *et al.*, 2013; Scheen, 2020).

I.4.3. Obésité, résistance à l'insuline et diabète de type 2

La résistance à l'insuline, rencontrée chez les patients obèses représente un défaut majeur dans le cas du diabète de type 2 et se traduit par une diminution de l'effet de l'insuline sur les tissus insulino - sensibles (tissu musculaire, tissu adipeux, foie) (Després *et al.*, 2008; Barton *et al.*, 2012; Okita *et al.*, 2014). Au début, la résistance à l'insuline est compensée par un hyperinsulinisme résultant de la surproduction de l'insuline par les cellules β pancréatiques dans le but de diminuer l'hyperglycémie. L'hyperinsulinisme persistera jusqu'au moment où les cellules β pancréatiques ne seront plus capables de sécréter suffisamment d'insuline. À ce moment, s'installe l'intolérance au glucose caractérisée par une hyperglycémie postprandiale persistante et une normoglycémie à jeun. En fait, une diète hypercalorique associée à un manque d'exercice physique et à l'obésité peut conduire à un état de résistance à l'insuline (WHO, 2016b). La résistance à l'insuline est considérée comme un état pré - diabétique alors que le DT2 représente l'étape subséquente où la sécrétion exagérée d'insuline ne parvient plus à maintenir une glycémie normale (Pedersen, 1992). De surcroît, la résistance à l'insuline,

l'hyper - insulinémie, la dyslipidémie et l'obésité précèdent la progression du DT2 dans 75 à 85 % des cas.

I.4.4. Obésité centrale et syndrome métabolique

L'obésité viscérale ou centrale marquée par une accumulation sélective de tissu adipeux dans la cavité abdominale aggrave considérablement le profil métabolique résultant d'un surpoids. Composant essentiel, l'obésité centrale est une étape précoce à l'étiologie de la cascade des autres composants conduisant à un syndrome métabolique. Elle est associée à un regroupement de facteurs de risque potentiellement synergiques et délétères défini sous le terme de syndrome métabolique (Poirier & Després, 2003; Alberti *et al.*, 2005). Les définitions ont évolué pour devenir de plus en plus inclusives. Plusieurs organisations ont proposé des critères permettant d'établir la relation entre les désordres métaboliques et les MCVs. Le terme syndrome métabolique a été utilisé pour la première fois dans le " National Cholestérol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) " pour décrire la cooccurrence de l'obésité, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, et les troubles du métabolisme glucidique (Tableau II) (Rutter *et al.*, 2005; Després *et al.*, 2008; Ahima, 2016)

Tableau II : Définitions du concept de syndrome métabolique (Ahima, 2016)

	WHO (1998)	AACE (2003)	NCEP ATP III (2005)	IDF (2005)	IDF (2009)
Critères	IGT, IFG, DT2, ou la résistance à l'insuline plus deux des critères suivants	IGT ou IFG plus un des critères suivants	Combinaison de trois des critères suivants	Tour de taille élevée plus deux des critères suivants	Au moins trois des critères suivants
Obésité	Homme taille/hanche > 0,90 ; femme : Taille/hanche > 0,85 et / ou IMC > 30 kg/m ²	IMC = 25 kg/m ²	Tour de taille = 102 cm chez l'homme ou 88 cm chez la femme	Augmentation spécifique du tour de taille seuil dans une population	Augmentation spécifique du tour de taille seuil dans une population d'un continent
Glucose	IGT, IFG, ou DT2	IGT ou IFG	100 mg/dL (incluant le DT2)	100 mg/dL (incluant le DT2)	100 mg/dL
TG	TG 150 mg/dl	TG 150 mg/dl	TG 150 mg/dL ou sous traitement hypo - triglycéridémiant	TG 150 mg/dL ou sous traitement hypo - triglycéridémiant	TG 150 mg/dL
HDL - C	HDL - C < 40 mg/dL chez l'homme ou HDL-C < 50 mg/dL chez la femme	HDL - C < 40 mg/dL chez l'homme ou HDL-C < 50 mg/dL che la femme	HDL - C < 40 mg/dL chez l'homme ou HDL-C < 50 mg/dL chez la femme sous traitement augmentant le HDL	HDL - C < 40 mg/dl chez l'homme ou HDL-C < 50 mg/dL chez la femme sous traitement augmentant le HDL	HDL-C < 40 mg/dL chez l'homme ou HDL-C < 50 mg/dL chez la femme
Pression artérielle	140/90 mmHg	130/85 mmHg	130/85 mmHg ou sous traitement antihypertenseur	130/85 mmHg ou sous traitement antihypertenseur	130/85 mmHg ou sous traitement antihypertenseur

WHO : "world hearth organisation", AACE : "American Association of Clinical Endocrinologists", NCEP ATP III : "National Cholestérol Education Program Adult Treatment Panel III", IDF : "International Diabetes Federation", HDL - C : HDL - cholestérol, IGT : intolérance au glucose, IFG : hyperglycémie à jeun, TG : triglycérides, DT2 : diabète de type 2, IMC : indice de masse corporelle.

Le terme syndrome X a été utilisé pour décrire la relation entre l'insulinorésistance, le diabète de type 2 et les MCVs. Le syndrome métabolique, dont la fréquence ne cesse d'augmenter ces dernières années, regroupe plusieurs anomalies métaboliques, incluant l'insulinorésistance, l'obésité, la dyslipidémie, un dysfonctionnement endothélial, une activation des facteurs thrombogènes, et une augmentation des marqueurs de l'inflammation. Il est devenu l'un des principaux défis de santé publique dans le monde (Alberti *et al.*, 2005; Boudokhane *et al.*, 2013). Comme indiqué sur la Figure 11, le déséquilibre entre la capacité antioxydante et les facteurs pro - oxydants favorise l'inflammation en tant que « Dénominateur commun » et donc le développement des maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques.

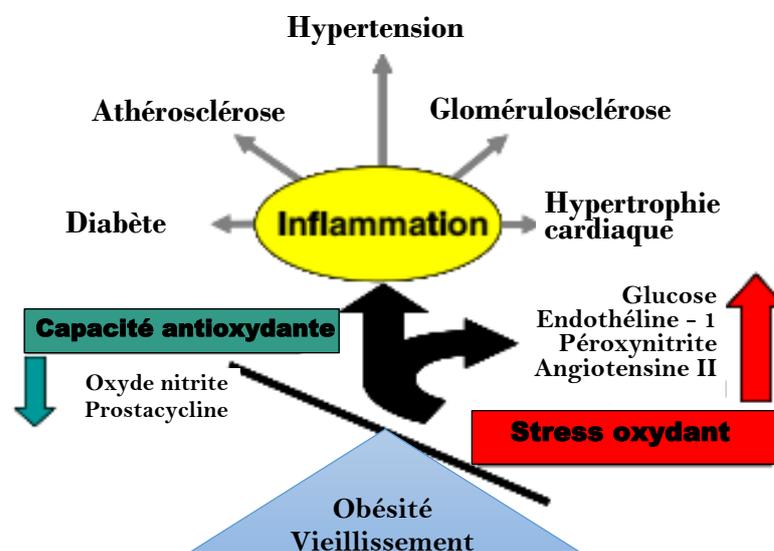


Figure 11 : Effets comparables et potentialisateurs de l'obésité et du vieillissement sur la capacité antioxydante et le stress oxydant (Barton, 2010).

La mesure du périmètre abdominal rend compte de la graisse viscérale et est mieux corrélée avec le risque cardiovasculaire. C'est un des éléments de diagnostic du syndrome métabolique (Novelli *et al.*, 2007; Ahima, 2016).

I.4.5. Hypertension artérielle

I.4.5.1. Définition et épidémiologie

L'hypertension artérielle se définit lorsque les mesures en consultation sont supérieures ou égales à 140 mmHg pour la systolique et / ou 90 mmHg pour la diastolique (ESC/ESH, 2018). Cette évolution des chiffres tensionnels peut être d'origine essentielle, c'est-à-dire sans cause spécifique reconnue et représente 90 à 95 % d'hypertension ; ou secondaire à une pathologie rénale, endocrinienne (5 à 10 % de cas). Plus la pression artérielle augmente, plus le risque cardiovasculaire est important. Même dans les niveaux inférieurs de pression, le risque

est proportionnel au niveau tensionnel. Ainsi, en fonction des valeurs de la pression artérielle, la classification présente plusieurs catégories (Tableau III). L'HTA est un problème de santé publique. C'est la principale cause de mortalité précoce liée aux MCVs dans le monde, à l'origine de près de 8 millions de décès par an (Forouzanfar *et al.*, 2017). Plus d'un milliard de personnes souffrent d'HTA (WHO/EMRO, 2013). En 2015, l'HTA a touché respectivement les hommes et les femmes de plus de 25 ans aux proportions de 24,0 % et 20,5 % dans le monde, 29,7 % et 29,5 % en Afrique, et de 28,8 % et 27,9 au Cameroun (Kaptoge *et al.*, 2019; WHO, 2021).

Tableau III : Classification de l'hypertension (adultes > 18 ans) (ESC/ESH, 2018)

Catégories	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	120 - 129	et/ou	80 - 84
Normale haute	130 - 139	et/ou	85 - 89
Stade I (légère)	140 - 159	et/ou	90 - 99
Stade II (modérée)	160 - 179	et/ou	100 - 109
Stade III (sévère)	≥ 180	et/ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90

PAS : pression artérielle systolique, *PAD* : pression artérielle diastolique

I.4.5.2. Physiopathologie

L'hypertension artérielle (HTA) essentielle est à la fois une pathologie cardiovasculaire et un facteur de risque. Elle est liée au mode de vie, aux facteurs environnementaux, génétiques et métaboliques et aux facteurs associés à d'autres pathologies telles que le diabète, l'obésité, les dyslipidémies, l'artériosclérose et les maladies coronariennes. L'inhibition spécifique de la NOS par des analogues de la L-arginine tel que le L - NAME ou la surexpression de facteurs vasoconstricteurs dépendant de l'endothélium (TXA₂ et PGH₂), ou même de EROs tels que les anions superoxyde conduisent à l'HTA. Une dysfonction endothéliale est la cause et la conséquence de l'hypertension primaire (Bernatova, 2014). Cette hypertension est caractérisée par une altération de la réponse vasodilatatrice normale de l'endothélium à des agonistes spécifiques marqueur de la présence d'une altération de la voie L - arginine - NO et production d'EDCF dépendant de la cyclooxygénase. Les anions superoxyde sont les produits prédominants de la réduction univoque de l'oxygène et sont des médiateurs des lésions vasculaires. Ils peuvent être produits à partir de diverses sources, y compris des enzymes oxydantes telles que la xanthine oxydase ou la cyclooxygénase (Griendling & FitzGerald, 2003; Manning *et al.*, 2005). Dans des conditions physiologiques, ces radicaux libres oxygénés sont

de puissants inactivateurs chimiques de NO. Il a été proposé que le dysfonctionnement endothélial associé à l'HTA puisse être déterminé par une production accrue d'anions superoxyde, qui pourrait altérer la capacité de l'endothélium à induire la relaxation des CMLVs sous-jacantes induite par le NO (Da Cunha *et al.*, 2014).

I.5. Prise en charge des facteurs de risque et prévention cardiovasculaires

En agissant sur les facteurs de risque, il est possible de réduire la fréquence des événements cliniques et la mortalité prématurée chez les personnes présentant déjà une pathologie cardiovasculaire établie, ainsi que chez celles dont le risque cardiovasculaire est majoré par la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaires (World Health Organization, 2007; Buhler, 2008). La prévention cardiovasculaire consiste à supprimer ou à réduire les facteurs de risque afin de diminuer l'incidence de la maladie et / ou le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

I.5.1. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques doivent être considérées en priorité chez tous les malades comme mesure d'appoint. Il est essentiel, dans le cadre de la prévention primaire de modifier son mode de vie. Il s'agit de la restriction des apports sodés, de sucre et d'alcool, la réduction pondérale, l'arrêt du tabagisme. Une consommation suffisante de fruits et légumes frais, fibres, laitages écrémés et graisses insaturées, combinée à une diminution de la consommation totale en lipides, et une activité physique aérobie régulière donne lieu à une importante baisse de tout facteur de risque métabolique (Amidou, 2018).

Chez les patients à risque élevé ou très élevé, les mesures hygiéno-diététiques restent indispensables et doivent être immédiatement appliquées en même temps que la thérapie médicamenteuse.

I.5.2. Approches pharmacologiques modernes

I.5.2.1. Prévention cardiovasculaire primaire

La prévention primaire vise à réduire l'incidence de la maladie, en dépistant et contrôlant les facteurs de risque « en amont de tout accident vasculaire ». Pour la prise en charge, on distingue :

- **en cas d'hypertension**, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2), les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques (ESC/ESH, 2018) ;

- **en cas de dyslipidémie**, les statines, les fibrates, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et l'acide nicotinique (Amidou, 2018) ;
- **en cas de Diabète et de troubles du métabolisme glucidique**, les médicaments hypoglycémisants oraux (ADO) constitués d'insulino-sécretagogues et d'insulino-sensibilisateurs et, dans certains cas, l'administration de l'insuline exogène (Hui *et al.*, 2009) ;
- **et en cas d'obésité**, les anorexigènes (sibutramine) et les inhibiteurs de l'absorption intestinale de lipides (orlistat) (De Saint-Hilaire, 2008).

I.5.2.2. Prévention cardiovasculaire secondaire

La prévention secondaire est engagée « dans les suites d'un accident vasculaire » ou « en présence de lésions vasculaires documentées », afin de réduire le risque de récurrences et de ralentir la progression des lésions. Les mesures à prendre après peuvent être mémorisées sous l'acronyme « BASIC » : (B : bêta-bloquants ; A : antiagrégants ; S : statines ; I : IEC ; C : contrôle optimal des facteurs de risque).

I.5.3. Plantes médicinales et pathologies métaboliques

L'utilisation des plantes pour traiter les maladies chroniques à risques cardiovasculaires fait partie d'une tradition ancienne et particulièrement conservée dans la plupart des régions de l'hémisphère sud (Errajaji *et al.*, 2010). Le développement en officine de la phytothérapie est basé sur les avancées scientifiques et la recherche des extraits actifs des plantes aboutissant aux innovations incessantes et à la mise sur le marché de nouvelles formes phytogaléniques notamment les sticks, patchs ou autres sprays.

Plusieurs études ont prouvé des effets anti-obèses (Arçari *et al.*, 2009; Rivera-Ramírez *et al.*, 2011), antihypertenseurs et/ou vasorelaxants (Nguelefack *et al.*, 2005; Tom *et al.*, 2018; Bilanda *et al.*, 2019; Ntchapda *et al.*, 2020), antidyslipidémisants (Ntchapda *et al.*, 2015), et antidiabétiques (Nyunai *et al.*, 2010) des plantes issues de la pharmacopée africaine. La phytothérapie apparaît comme la réponse idéale aux "maladies du siècle" comme la prise de poids, les dyslipidémies, le diabète sucré et l'hypertension artérielle qui caractérisent nos sociétés (Chabrier, 2010).

L'exceptionnelle tolérance des plantes médicinales permet d'éviter les effets secondaires, les problèmes de rebond, de rétrocontrôles négatifs et de dépendance si fréquemment rencontrés dans la médecine conventionnelle. Il est cependant important de préciser que connaître une plante, c'est aussi être conscient de ses limites et de ses dangers car, l'utilisation de toute

substance médicamenteuse peut être à l'origine des effets secondaires indésirables d'où la nécessité d'évaluer leur toxicité.

I.6. Toxicité

On utilise fréquemment une terminologie pratique mais arbitraire pour désigner les diverses formes d'intoxication selon la fréquence et la durée de l'exposition (Tableau IV) (Lapointe, 2004). Cependant, on distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicités : la toxicité aiguë, la toxicité à court terme ou subaiguë ou subchronique et la toxicité à long terme ou chronique (Bensakhria, 2018).

Tableau IV : Formes d'intoxication dues aux xénobiotiques (Lapointe, 2004)

Formes d'intoxication	Fréquence d'administration	Durée de l'exposition
Aiguë	Unique / répétée	< 24 heures
Subaiguë	Répétée	≤ 1 mois
Subchronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

Ces évaluations reposent sur l'utilisation de paramètres ou indicateurs de toxicité qui peuvent être plus ou moins spécifiques et qui sont associés à des lésions organiques affectant certains tissus et organes (peau, foie, rein, cerveau) ou systèmes particuliers (immunitaire, reproducteur).

I.6.1. Essais de toxicité aiguë

Ces essais visent à reconnaître l'ensemble des effets adverses qui surviennent après un délai ne dépassant pas 24 heures suite à une absorption rapide de doses uniques généralement élevées de xénobiotiques. La toxicité aiguë s'exprime généralement par la dose qui provoque la mort de 50 % des organismes d'essais (DL_{50}) et permet de classer et comparer les substances entre elles quant à leur potentiel toxique selon l'échelle de Hodge & Sterner (1980) (Lapointe, 2004). Outre cette létalité, les principales manifestations toxiques étudiées sont le pouvoir irritant, la sensibilisation et, parfois, des réactions photo - allergiques ou phototoxiques (Viau & Tardif, 2003).

I.6.2. Essais de toxicité subchronique et chronique

La toxicité de nombreux xénobiotiques apparaît souvent à la suite d'administrations ou à d'expositions répétées durant une période assez longue. Les essais de toxicité subchronique (28 à 90 jours) ou chronique (> 90 jours) consistent à une mise en évidence des altérations fonctionnelles et/ou morphologiques suite à l'administration réitérée des doses non létales sur

une longue période d'une substance seule ou en association et à établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie. L'apparition de ces effets est souvent insidieuse de manifestation brutale sans aucun symptôme alarmant, elle peut être réversible ou irréversible.

Ces évaluations ont pour buts de :

- Déterminer la dose journalière admissible (DJA) ;
- Déterminer les effets toxiques et les organes cibles après une exposition répétée ;
- Déterminer si les effets sont réversibles ou irréversibles ;
- Définir le mécanisme d'action de la substance et d'éventuelles interactions avec d'autres substances chimiques ;
- Estimer la dose sans effets toxiques pour l'espèce animale étudiée (NOEL : no observed effect level) (Viau & Tardif, 2003).

I.7. *Fagara tessmannii* dans la pharmacopée africaine : classification, botanique et phytochimie

I.7.1. Classification de *Fagara tessmannii*

Règne : Végétal	Tribu : Zanthoxleae
Classe : Equisetopsida	Sous - famille : Rutoideae
Sous - classe : Magnoliidae	Genre : <i>Fagara</i> ou <i>Zanthoxylum</i>
Superordre : Rosanae	Espèce : <i>Fagara tessmannii</i> (Engl.) Ayafor
Ordre : Sapindales	<i>comb. Nov.</i> (Adesina, 2005)
Famille : Rutaceae	

I.7.2. Botanique

L'espèce *Fagara tessmannii* (Figure 12) est un arbre à tronc et rameaux plus ou moins épineux, atteignant jusqu'à 40 m de hauteur, dont 25 m sous branches et 120 - 150 cm de diamètre. Les arbres de taille moyenne ont un fût épineux sur environ 5 m de hauteur. Agé, le fût est bosselé et garni de quelques grosses pattes à la base. Les épines de la base du tronc sont éparses, parfois assez rares, souvent émoussées. Le rhytidome est gris et muni de grosses lenticelles éclatées. La section oblique de l'écorce est dure, granuleuse, jaune avec des mouchetures orangées et très odorante. Les jeunes rameaux sont striés longitudinalement, garnis de lenticelles, et aiguillonnés. Les feuilles mesurent jusqu'à 80 et 100 cm de longueur possèdent des pétioles de 10 à 20 cm, élargis vers la base.

Sous des aspects variés, la plante se rencontre aussi bien vers la périphérie des massifs de forêt dense dans les zones de forêt semi - décidue que dans les forêts plus humides. Elle est retrouvée au sud du Nigéria, au Cameroun, en Guinée équatoriale, au Gabon, en République Centrafricaine, en République Démocratique du Congo, en Rhodésie du Nord. Elle présente

partout un haut degré de polymorphisme, foliaire en particulier (*Fagara Tessmannii* / Flore Du Gabon, n.d.).



Figure 12 : Feuille (A) et tronc (B) de *Fagara tessmannii* Eng. (Rutaceae). Photographie prise à Diang (ville de Bertoua), dans la région de l'Est - Cameroun en décembre 2015 par Fouda Bekono Yannick.

I.7.3. Utilisation ethnobotanique

Le genre *Fagara* est utilisé en médecine folklorique pour le traitement de l'infertilité, les myomes utérins, la faiblesse sexuelle (Massoma Lembè *et al.*, 2011) et les maladies cardiaques (Okeyo, 2008). Les racines, l'écorce et les feuilles de nombreuses espèces sont utilisées dans diverses préparations médicinales pour soigner les maux d'estomac, les maux de dents, la toux, les maladies urinaires et vénériennes, les ulcérations lépreuses, les rhumatismes, les lombalgies. Plusieurs parties des *Fagara* sont utilisées comme composants de préparations antiseptiques, antiparasitaires et analgésiques pour la gestion de la variole, de la syphilis et des maladies associées. Ces racines sont utilisées comme vermifuge, fébrifuge et piscicide (Adesina, 2005).

Certains métabolites isolés du genre *Fagara* ont montré des propriétés cytotoxiques, molluscicides, anti - convulsivantes, anti - drépanocytaires, anesthésiques, antibactériennes et anti - hypertensives (Adesina, 2005). Au Cameroun, le décocté des écorces et des feuilles de *F. tessmannii* est utilisé dans le traitement de l'impuissance sexuelle et l'hypertension artérielle. Plusieurs extraits de cette plante ont présenté des propriétés anti - inflammatoires, analgésiques, anti - oxydantes et anticancéreuses (Pachon *et al.*, 2007; Djeukeu *et al.*, 2019), antivirales et antifongiques (Yang & Chen, 2008), inhibitrices de l' α - glucosidase (Mbaze *et al.*, 2007).

I.7.4. Phytochimie

Différents métabolites secondaires tels les triterpènes (Mbaze *et al.*, 2007), des alcaloïdes et des composés polyphénoliques ont été antérieurement identifiés dans *Fagara tessmannii* Engl. (Ayafor, 1984).

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1. Matériel

II.1.1. Matériel végétal

Les écorces du tronc de *Fagara tessmannii* (Rutaceae) ont été récoltées dans la localité de Diang, dans la région de l'Est - Cameroun au mois de décembre 2015 en compagnie de Mr. ANDJONGO Roger, prospecteur forestier. Le matériel végétal (feuilles, écorces, racines) de *Fagara tessmannii* a été identifié par Mr. Ngantsop Eric en comparaison avec l'échantillon N°. 1490/SRFK déposé à l'Herbier National du Cameroun à Yaoundé.

II.1.2. Animaux expérimentaux

L'étude des effets de *F. tessmannii* sur des pathologies cardiovasculaires a été menée sur des rats de souche *Wistar* d'âge et de sexe variables maintenus dans des conditions d'élevage naturelles (cycle naturel, nourriture et boisson *ad libitum* (Diète normale, Tableau V)). Toutes les expériences ont été conduites suivant les recommandations du comité d'éthique national du Cameroun (autorisation N° : FW-IRB00001954) et du "guideline" des nations unies pour les animaux de laboratoire (NIH publication #85-23, révisé en 1985).

Tableau V : Composition de la diète normale des rats pour 100 grammes

Eléments	Quantité (%)
Maïs	54
Poisson	10
Son de Blé	7
Coquilles de moules	3
Tourteaux d'arachide	7
Tourteaux de palmistes	7
Tourteaux de Soja torréfiés	10
Complément vitaminé 5 % (NAAP BRO 5 % ; NAAPCAM)	2

Les modèles suivants ont été utilisés :

- ✓ Les rats mâles normaux adultes pour les études des activités hypotensive et vasorelaxante ;
- ✓ Les rats mâles et femelles juvéniles pour des études toxicologiques ;
- ✓ Les rats mâles hypertendus au L - NAME ;
- ✓ Et les rats mâles et femelles rendus obèses par le glutamate monosodique.

II.1.3. Substances de référence et appareillage utilisés

Dans cette étude, différents substances, outils et dispositifs ont été utilisés, parmi lesquels :

➤ Substances

- ✓ L'héparine choay (Sanofi-Aventis, France), le carbamate d'éthyle (uréthane) (Sigma Aldrich chemical co, St. Louis, MO, USA) utilisés pour l'anesthésie et le conditionnement des animaux ;
- ✓ Le propranolol, la yohimbine, le N^o - nitro - L - arginine méthyl ester (L - NAME), l'indométacine, la réserpine, l'acétylcholine (ACh), la phényléphrine (Phe), le Nitroprussiate de sodium (SNP), le bleu de méthylène (BM) en provenance de Sigma Aldrich et le KCl (Fluka Analytical ; France) ont permis d'explorer quelques mécanismes d'action ;
- ✓ Du L-NAME et glutamate monosodique (GMS, Sigma Aldrich) pour l'induction de l'hypertension artérielle essentielle et de l'obésité à risque, respectivement ;
- ✓ L'Insulatard (Sanofi-Aventis, Allemagne), le Captopril (Sandoz ; Holzkirchen, Allemagne), l'Orlistat (Xenical) (Roche ; Boulogne-Billancourt, France) et le Telmisartan (Stada Arzneimittel ; Bad Vilbel, Allemagne) ont été utilisés comme médicament de référence.

➤ Outils et appareillage

- ✓ Un enregistreur des paramètres hémodynamiques « Biopac student Lab de type MP 35 » chez les rats anesthésiés;
- ✓ Un système de chambres à organes isolés EmkaBATH2 pour la réactivité vasculaire *in vitro* ;
- ✓ Des cages métaboliques, Rotarod, papier millimétré, balance (paramètres biométriques) ;
- ✓ Un glucomètre pour l'évaluation du métabolisme du glucose ;
- ✓ Une centrifugeuse, un spectrophotomètre URIT-810 pour les analyses biochimiques ;
- ✓ Des logiciels de traitement et d'analyse des données : Excell et graph pad prism ;
- ✓ Des kits commerciaux ...

II.2. Méthodologie

II.2.1. Préparation de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Fagara tessmannii* et détermination des doses

Afin de préparer l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* (Ft), les écorces fraîches ont été découpées, séchées à l'ombre et broyées. Cinq cent grammes de poudre ont été portés à ébullition dans 5 litres d'eau distillée pendant 15 minutes. Après refroidissement, le mélange a été filtré au papier Wattman N° 3. L'extrait aqueux a été obtenu après évaporation complète de l'eau à l'étuve à ventilation à 50 °C. Ce protocole d'extraction (Figure 13) a permis d'obtenir 80,47 g d'extrait sec, soit un rendement de 16,09 %.

Les doses ont été déterminées selon les recommandations du tradipraticien et ajustées.

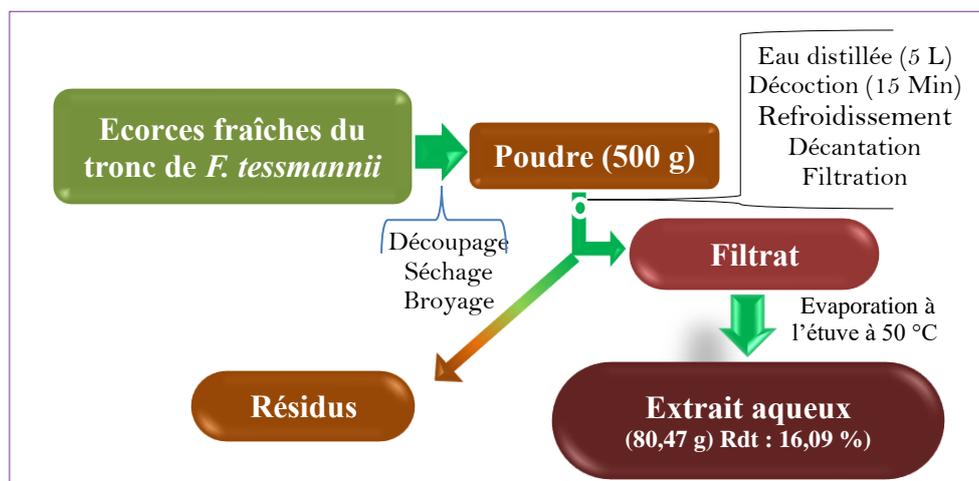


Figure 13 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux des écorces de *F. tessmannii*

II.2.2. Tests de mise en évidence de métabolites secondaires

Sauf pour des cas explicités ci - dessous, 2 mL d'eau distillée (le tube témoin, A) ou d'extrait à 1 % (tubes à essai, B) ont introduits dans des tubes en triplicat pour chaque test suivant les protocoles décrits par Tembe *et al.* (2019).

II.2.2.1. Mise en évidence des alcaloïdes : test de Hager

Dans chaque tube à essai, 3 à 5 gouttes du réactif de Hager (Solution saturée d'acide picrique) ont été ajoutées. La formation d'un précipité brun-rougeâtre indique la présence d'alcaloïdes.

II.2.2.2. Mise en évidence des polyphénols

➤ **Test au perchlorure de fer :** 2 à 3 gouttes d'une solution diluée de perchlorure de fer (FeCl_3) ont été ajoutées à quelques mL de solution d'extrait dans un tube à essai. L'observation d'une coloration verdâtre indique la présence de polyphénols.

➤ **Test à l'acétate de plomb :** quelques gouttes d'acétate de plomb à 10 % ont été ajoutées dans chaque tube. L'obtention d'un précipité blanc indique la présence de polyphénols.

II.2.2.3. Mise en évidence des flavonoïdes

➤ **Test à l'acide sulfurique :** en laissant couler sur la paroi du tube quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, la formation d'une coloration orange indique la présence de flavonoïdes.

➤ **Test de Shinoda** : une pincée de magnésium a été ajoutée dans chaque tube et dans la solution homogénéisée avant ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Les tubes ont été portés à ébullition dans un bain-marie, la coloration rose sombre indique la présence de flavonoïdes.

II.2.2.4. Mise en évidence des anthocyanes

Deux millilitres d'acide sulfurique (H₂SO₄) concentré, puis 2 mL d'ammoniac ont été ajoutés dans chaque tube. En présence d'anthocyanes, la coloration s'accroît en milieu acide puis vire au bleu violacé en milieu basique, indiquant la présence d'anthocyanes.

II.2.2.5. Mise en évidence des tannins

➤ **Réaction au sulfate de cuivre ammoniacal**

Deux millilitres de sulfate de cuivre 1 %, puis 2 gouttes d'ammoniaque ont été respectivement ajoutés dans les tubes. La formation d'un précipité noir, bleu ou vert indique la présence de tannins.

➤ **Différenciation des tannins catéchiques et galliques**

La différenciation a été obtenue par la réaction de STIASNY, qui s'est effectuée de la façon suivante : à 30 mL d'extrait, ont été ajoutés 15 mL de réactif de STIASNY (10 mL de formol à 40 % plus 5 mL d'HCl concentré) et les tubes ont été chauffés pendant 15 mn au bain-marie à 90 °C :

- ✓ **Tannins catéchiques** : L'obtention de précipité montre leurs présences ;
- ✓ **Tannins galliques** : Après filtration, la solution a été saturée avec l'acétate de sodium pulvérisé, puis 1 mL d'une solution de FeCl₃ à 1 %. La présence de tanins galliques non précipités par le réactif de STIASNY est indiquée par le développement d'une teinte bleu-noir.

➤ **phlobatannins**

Un millilitre d'acide chlorhydrique à 1 % a été ajouté et les tubes ont été portés au bain-marie bouillant (100 °C). L'apparition d'un précipité rouge indique la présence de phlobotanins.

II.2.2.6. Mise en évidence des saponines

Une solution d'extrait 10 % a été vigoureusement agitée. La formation d'une mousse persistante au-delà de 10 minutes indique la présence des saponines.

II.2.2.7. Mise en évidence des terpénoïdes

Un millilitre d'extrait a été mélangé à 2 mL de chloroforme suivi de l'addition de 2 mL de H₂SO₄. Une couche de coloration brune rougeâtre formée à l'interface indique la présence de terpénoïdes.

II.2.2.8. Mise en évidence des stéroïdes

Un millilitre d'extrait a été mélangé à 2 mL d'anhydride acétique suivi de 2 mL d'H₂SO₄. L'obtention d'une couleur passant de violet au bleu ou vert indique la présence des stéroïdes.

II.2.2.9. Mise en évidence des sucres réducteurs

Un millilitre de liqueur de Fehling a été ajouté à 1 mL d'extrait 10 %. La formation d'un précipité rouge brique après 2 - 3 minutes de chauffage au bain - marie à 70 °C indique la présence des sucres réducteurs.

II.2.2.10. Mise en évidence des glycosides cardiaques (essai de Keller-Killani)

Un millilitre d'acide acétique glacial, quelques gouttes de solution de chlorure ferrique (FeCl₃) à 5 % et 1 mL d'acide sulfurique concentré ont été respectivement ajoutés à 2 mL de l'extrait 10 %. La formation d'un anneau verdâtre, brun ou marron à l'interface indique la présence de glycosides cardiaques.

II.2.2.11. Mise en évidence des mucilages

Cinq millilitres d'éthanol absolu ont été ajoutés à 1 mL de d'extrait à 10 %. L'obtention d'un précipité floconneux, par mélange, indique la présence de mucilages.

II.2.2.12. Mise en évidence des résines

Quelques gouttes d'une solution d'acide acétique anhydre et 1 mL de H₂SO₄ ont été introduits dans chaque tube. L'apparition d'une coloration jaune indique la présence des résines.

II.2.2.13. Mise en évidence des quinones

Deux millilitres de H₂SO₄ concentré ont été ajoutés dans chaque tubes. L'obtention d'une coloration rouge indique la présence des quinones.

II.2.2.14. Mise en évidence des bétacyanes

Deux millilitres de NaOH 2 N ont été ajoutés et les tubes ont été chauffés au bain-marie (100 °C) pendant 5 minutes. L'apparition d'une coloration jaune indique la présence de bétacyanes.

II.2.2.15. Mise en évidence des coumarines

Quelques gouttes de FeCl_3 10 % ont été ajoutées dans deux tubes à essai l'un contenant 1 mL d'extrait de la plante et l'autre 1 mL d'eau distillée. L'obtention d'une coloration verte ou bleu qui tourne au jaune par ajout de quelques gouttes de HNO_3 indique la présence de coumarines.

II.2.2.16. Mise en évidence des Oxalates

Quelques gouttes d'acide éthanoïque glacial ont été dans deux tubes à essai l'un contenant 1 mL d'extrait de la plante et l'autre 1 mL d'eau distillée. L'obtention d'une coloration vert-noirâtre indique la présence d'oxalates.

II.2.3. Activités hypotensive et vasorelaxante de *Fagara tessmannii*

Pour l'étude des activités hypotensive *in vivo* et vasorelaxante *in vitro*, les rats (*Ratus norvegicus*) de souche *Wistar*, normaux âgés de 12 à 16 semaines ont été utilisés.

II.2.3.1. Evaluation des activités hypotensives et mécanismes probables d'action *in vivo*

L'activité hypotensive de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* a été évaluée chez les rats normo-tendus. Cette expérience a également permis d'explorer les mécanismes d'action probables de l'extrait de plante.

II.2.3.1.1. Préparation des solutions

✓ **Solution de carbamate d'éthyle 15 %** a été obtenue en dissolvant 1,5 g d'uréthane dans de l'eau distillée en qsp 10 mL.

✓ **Solution de Mac Ewen** : Pour cette solution, 8,6 g de NaCl , 0,42 g de KCl , 0,109 g de NaH_2PO_4 , 1 g de NaHCO_3 , 0,03 g de MgCl_2 et 2 g de $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, ont été dissous dans de l'eau distillée en qsp 500 mL (solution A) d'une part et d'autre part, 0,28 g de CaCl_2 ont été dissous dans de l'eau distillée pour un volume total de 50 mL (solution B). Les solutions A et B ont été mélangées et le volume final a été porté à 1000 mL par ajout d'eau distillée. Le pH a été ajusté à 7,4.

✓ Un millilitre d'héparine Choay a été homogénéisé avec du Mac Ewen en qsp 10 mL et 100 mL, afin d'obtenir respectivement les **solutions de Mac Ewen héparinée à 10 % et 1 %**.

✓ **Solutions d'extrait** de concentrations 5, 10, 20, 30 et 40 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ont été préparées en solubilisant respectivement 10, 20, 40, 60 et 80 mg d'extrait de *F. tessmannii* dans 2 mL d'eau distillée.

✓ **Substances pharmacologiques**, le propranolol (0,2 mg), la yohimbine (0,2 mg), l'atropine (0,2 mL d'atropine sulfate, 1 mg.mL⁻¹), le N^o - nitro - L - arginine méthyl ester (L - NAME, 10 mg), l'indométacine (5 mg), et la réserpine (10 mg) ont été chacun dissous dans l'eau distillée en qsp 2 mL.

II.2.3.1.2. Préparation de l'animal : Mise à nu et cathétérisme de l'artère carotide et de la veine du pénis

Une incision médiane et longitudinale a été réalisée sur la peau, au-dessus du muscle sternohyoïdien et la trachée dégagée en écartant ledit muscle du rat anesthésié au carbamate d'éthyle (15 % ; 1,5 g.kg⁻¹, intrapéritonéale (*ip*)). Une ligature céphalique a été effectuée et un fil d'attente a été placé sous l'artère carotidienne, située en profondeur de part et d'autre de la trachée. Un clamp vasculaire a ensuite été placé le plus bas possible vers le cœur, proche du fil d'attente. Une incision a été réalisée entre la première ligature et le fil d'attente. L'embout libre du cathéter relié au transducteur, introduit dans la carotide en direction du cœur a été ensuite maintenu par la deuxième ligature. Parallèlement, une incision est réalisée sur la veine pénienne à travers laquelle la solution de Mac Ewen hépariné à 10 % (100 µL/100 g), puis les substances pharmacologiques ont été administrées.

II.2.3.1.3. Enregistrement des paramètres hémodynamiques par la méthode invasive

La pression artérielle (PA) a été évaluée par la méthode invasive (Figure 14) décrite par Van Vliet *et al.* (2000). La technique consiste à enregistrer la pression artérielle grâce à un cathéter en polyéthylène introduit dans la carotide du rat anesthésié et relié à un capteur de pression "Transducteur RX 104A" qui envoie les signaux électriques à l'amplificateur "Biopac Student Lab. de type MP 35" lui-même relié à un ordinateur doté du logiciel "Biopac Student Lab. PRO 3,7" permettant d'enregistrer et de visualiser les tracés des différents enregistrements. La fréquence cardiaque (FC) était déduite et affichée au même moment que la PA.

L'activité électrique globale du cœur quant à elle a été enregistrée grâce aux électrodes placées en sous - cutané (*sc*) sur la patte antérieure droite (-), la patte postérieure gauche (+) et la queue (neutre) (en accord avec la dérivation DII de Einthoven).

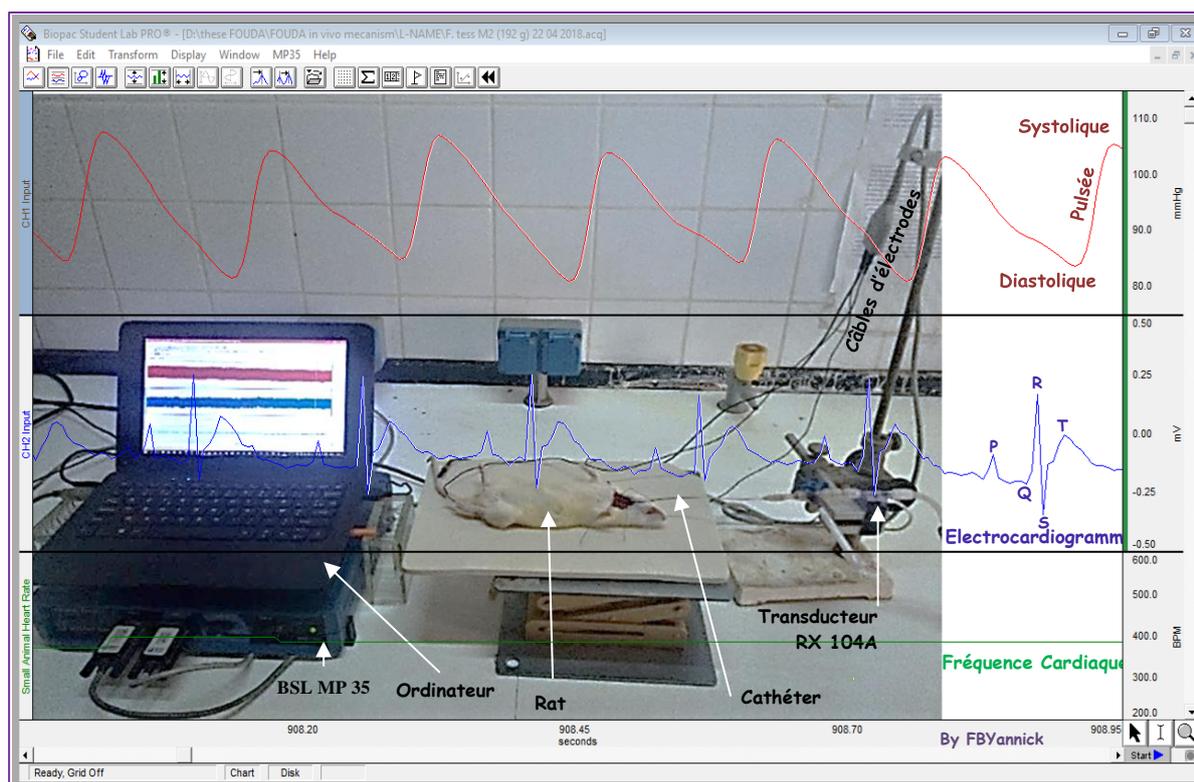


Figure 14 : Dispositif pour la mesure des paramètres hémodynamiques et de l'activité électrique du cœur chez le rat anesthésié (Photographie et montage de FOUDA BEKONO Yannick, 2018). BSL MP 35 : "Biopac Student Lab" de type MP 35; RX 104A : Transducteur "RX 104A"; P, Q, R, S et T : ondes P, Q, R, S et T de l'électrocardiogramme ; Systolique, Diastolique et Pulsée : pressions artérielles.

II.2.3.1.4. Evaluation des effets hypotenseurs aigus de l'extrait aqueux de l'extrait de plante

L'étude des effets directs des doses 5, 10, 20, 30 et 40 mg.kg⁻¹ de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* a été faite chez les rats normotendus (RNT). Après anesthésie et préparation de l'animal tel que précédemment décrit, une période de stabilisation de 30 minutes est nécessaire avant l'administration de la substance (1 mL.kg⁻¹ de masse corporelle) étudiée à travers le cathéter en polyéthylène placé à demeure dans la veine péniennne (Tom *et al.*, 2018b). Les effets de l'administration intraveineuse (*iv*) de l'extrait aqueux sur la PA, la FC et l'activité électrique globale du cœur ont été observés pendant 1 h.

II.2.3.1.5. Exploration des mécanismes d'actions probables de l'extrait de *F. tessmannii*

En vue de déterminer les différentes voies d'action hypotensive chez les RNT, l'extrait de plante a été administré dix minutes après une pré - administration de certains antagonistes notamment l'atropine à 100 µg.kg⁻¹ (un inhibiteur compétitif des récepteurs cholinergiques muscariniques (Patočka & Jelínková, 2017)), le propranolol à 100 µg.kg⁻¹ (un inhibiteur non

sélectif des récepteurs β - adrénergiques (Bhagat, 1979)), la yohimbine à $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$ (un inhibiteur sélectif des récepteurs α_2 - adrénergiques (Hai-Bo *et al.*, 2013)), le L - NAME à 5 mg.kg^{-1} (un inhibiteur non - sélectif de la NO synthase endothéliale (eNOS) (Kopincova *et al.*, 2012)), ou l'indométacine à $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ (un inhibiteur non - sélectif de la cyclooxygénase (Summ & Evers, 2013)). L'efficacité des substances de références a été vérifiée en évaluant les effets hypotenseurs de l'acétylcholine ($10 \mu\text{g.kg}^{-1}$, agoniste muscarinique) ou de l'isoprénaline ($10 \mu\text{g.kg}^{-1}$, agoniste β - adrénergique) ou hypertenseur de la norépinephrine ($100 \mu\text{g.kg}^{-1}$, agoniste α - adrénergique) respectivement en présence de l'atropine, du propranolol ou de la yohimbine. Chez certains rats, la réserpine ($5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{J}^{-1}$) a été administrée par gavage pendant les 3 jours précédant l'administration de l'extrait, afin de permettre la déplétion périphérique des stocks présynaptiques de catécholamines (Hedgecock *et al.*, 2019). Une heure d'observation a été nécessaire après administration de l'extrait de plante. Chez les rats réserpinisés, l'extrait de plante a été administré après 30 minutes de stabilisation. La variation des effets a été exprimée en % et calculée suivant la formule :

$$\% \text{ baisse de la PA} = \frac{(P_0 - b) - (P_t - b)}{(P_0 - b)} \times 100$$

b = base ou pression avant le montage de l'animal ; *P* = pression (0) au moment et (*t*) à un instant quelconque après l'administration du traitement. NB : Pour la fréquence cardiaque, la base n'est pas considérée

II.2.3.2. Réactivité et mécanismes vasculaires en chambres à organes isolés

II.2.3.2.1. Préparation des solutions

➤ Krebs-Henseleit

✓ **Solution stock de Krebs-Henseleit (KH ×10)** : a été obtenue après dissolution respectivement de 3,26 g de KH_2PO_4 , 137,92 g de NaCl, 5,55 g de CaCl_2 , 7 g de KCl et 5,92 g de MgSO_4 dans l'eau distillée en qsp 2 000 mL.

✓ **La solution de Krebs-fille** est obtenue en diluant au dixième la solution stock et en y ajoutant, pour une qsp de 1 000 mL, du 4,36 g de glucose et 4,2 g de NaHCO_3 pour obtenir (en mM) 118 de NaCl, 4,65 de KCl, 2,5 de CaCl_2 , 1,18 de KH_2PO_4 , 24,9 de NaHCO_3 , 1,18 de MgSO_4 , 12 de glucose à pH 7,4.

➤ Préparation de l'extrait et des antagonistes

L'acétylcholine (ACh), le nitroprussiate de sodium (SNP), la phényléphrine (Phe), le L - NAME, le Bleu de méthylène (BM), l'atropine et l'indométacine ont été préparés avec de l'eau distillée à une concentration initiale de 10 mM, le chlorure de potassium (KCl) à la concentration de 3 M et l'extrait à une concentration de 1 mg.mL^{-1} . Les dilutions sériées au

dixième de ces solutions stocks avec de l'eau distillée combinées aux ajustements des concentrations dans la cuve ont permis d'avoir les concentrations des solutions de travail.

II.2.3.2.2. Préparation et montage des anneaux d'aorte

Après anesthésie du rat au diazépam / kétamine (50/10 mg.kg⁻¹, *ip*), l'aorte thoracique a été délicatement isolée, et débarrassée des tissus adipeux et conjonctif, puis elle a été coupée en anneaux de 2 à 3 mm de longueur. Les anneaux ont été montés entre deux mini crochets eux-mêmes montés sur deux crochets, le premier étant fixe et le second relié à un transducteur de tension isométrique it50 relié à l'amplificateur et à un ordinateur permettant de visualiser et d'enregistrer les variations à l'aide du programme IOX. Les anneaux d'aorte étaient immergés dans une solution de Krebs - Henseleit continuellement aérée avec 95 % d'O₂ et 5 % de CO₂, thermostatée à 37 °C à l'aide au système emkaBATH2 ("compact tissue bath benchtop", emka Technologie, France) (Figure 15). Après 1 heure d'équilibration sous une tension finale de 2 g, l'anneau aortique a été pré-contracté au KCl (100 mM), permettant par une dépolarisation maximale de tester la viabilité du muscle lisse vasculaire. Après lavage, les anneaux ont été contractés à la Phe (1 μM), et au plateau de contraction, l'ACh (1 μM) a été ajoutée afin de tester l'intégrité de l'endothélium (Tom *et al.*, 2018a). Lorsque l'endothélium est présent et surtout fonctionnel la relaxation est supérieure ou égale à 60 % (Tan *et al.*, 2017). Une relaxation inférieure à 10 % confirmait l'absence d'endothélium mécaniquement détruit pour des besoins expérimentaux.

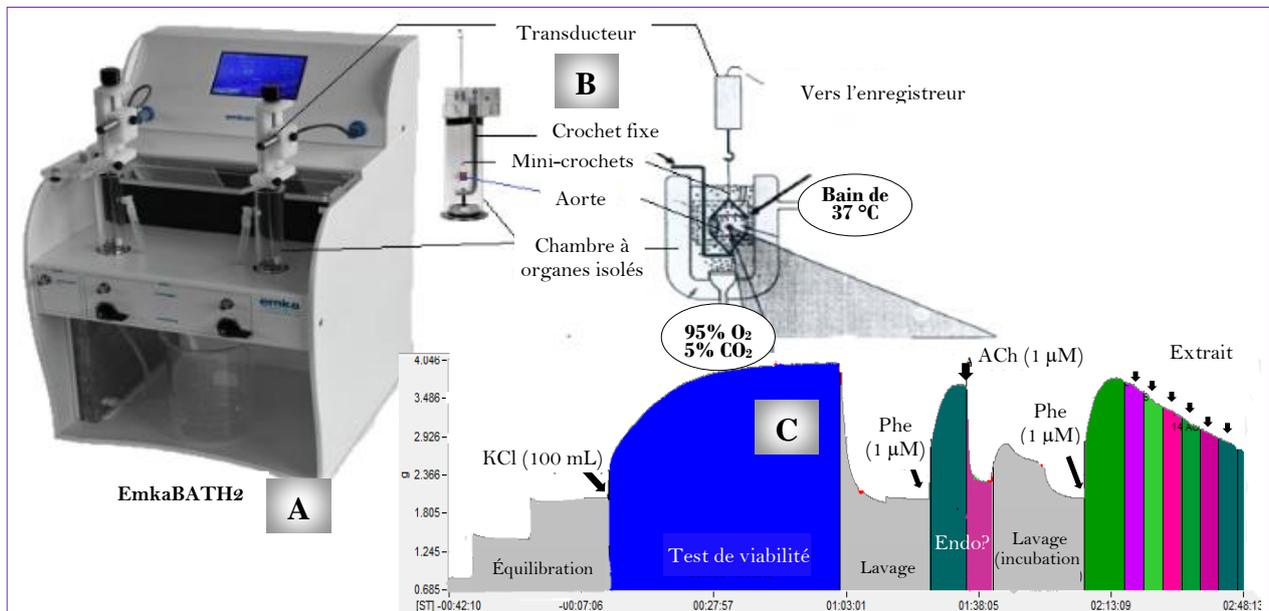


Figure 15 : Représentation et fonctionnement de la chambre à organes isolés. A : chambre à organe EmkaBATH2 ("compact tissue bath benchtop", emka Technologie, France); B : schéma simplifié d'un anneau monté dans une chambre ; C : graphe des variations de la tension isométrique de l'anneau

(Photographie et montage de FOUDA BEKONO Yannick, 2018); Endo? : test de présence d'endothélium, ACh : acétylcholine, Phe : phényléphrine.

II.2.3.2.3. Evaluation *in vitro* de l'effet vasculaire et implication de certaines voies de signalisations

Dans la première série d'expérimentations, les effets de l'extrait de *F. tessmannii* ont été évalués sur la contraction d'anneaux intacts. L'extrait a été ajouté en concentrations cumulatives (10^{-3} , 3×10^{-3} , 10^{-2} , 3×10^{-2} , 10^{-1} , 3×10^{-1} , 10^0 mg.mL⁻¹) dans le milieu d'incubation lorsque la contraction induite par la Phe (1 μ M) était maximale. Dans ce cas, chaque concentration était ajoutée lorsque la réponse atteignait un plateau (\approx 5 - 10 min). La réponse des concentrations cumulatives de l'extrait sur les anneaux a été comparée à celle induite par le solvant (eau distillée).

Dans la deuxième série d'expérimentation, le rôle de l'endothélium dans l'effet de *F. tessmannii* a été évalué. A cet effet, l'endothélium a été retiré. Le succès de cette opération a été vérifié par une relaxation < 10 % en présence de l'ACh sur les anneaux précontractés à la Phe. Ensuite l'expérience précédente a été répétée, avec des concentrations croissantes d'extrait (10^{-3} , 3×10^{-3} , 10^{-2} , 3×10^{-2} , 10^{-1} , 3×10^{-1} , 10^0 mg.mL⁻¹). Pour déterminer les effets de *F. tessmannii* sur la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), la prostacycline (PGI₂) ou les récepteurs muscariniques, les anneaux avec un endothélium intact ont été incubés en présence du L - NAME (10 μ M, inhibiteur non - sélectif de la NO synthase), du bleu de méthylène (10 μ M, agent réducteur de la biodisponibilité du GMPc), de l'indométacine (10 μ M, inhibiteur non sélectif de la cyclooxygénase) ou de l'atropine (1 μ M, inhibiteur des récepteurs muscariniques) pendant les 20 minutes précédant la pré-contraction à la Phe (Ch'ng *et al.*, 2017). Les effets de l'extrait de plante ont été réévalués sur les préparations ainsi traitées et comparés à ceux obtenus sur les anneaux d'aorte en absence d'antagonistes.

L'amplitude maximale de la contraction observée sous l'action de la Phe (1 μ M) a été considérée comme plateau. L'effet vasoactif de la plante ou d'une substance pharmacodynamique, exprimé en pourcentage de la contraction pré - induite par la Phe a été déterminé par la formule suivante :

$$\text{Vasomotricité (\% de contraction à la Phe)} = \frac{(B - b) - (C - b)}{(B - b)} \times 100$$

b = base ; *B* = plateau de contraction ; *C* = contraction de l'aorte sous traitement.

II.2.4. Etude des activités préventives et curatives de l'extrait de *F. tessmannii* sur l'hypertension induite par le L - NAME

II.2.4.1. Préparation des solutions de travail

✓ **Solution de captopril** : elle a été obtenue en solubilisant un comprimé de captopril (Mylan) 25 mg dans de l'eau distillée (DH₂O) en qsp 12,5 mL.

✓ **Solution de NaCl 9 ‰** : 9 g de chlorure de sodium ont été dissous dans une quantité suffisante de DH₂O pour faire 1000 mL.

✓ **Solution de L-NAME** : 150 mg de L - NAME ont été dissous dans du NaCl 9 ‰ en qsp 30 mL afin d'obtenir une solution de concentration 5 mg.mL⁻¹.

II.2.4.2. Evaluation de l'effet préventif de *F. tessmannii*

Pour évaluer les effets préventifs de l'extrait aqueux de *F. tessmannii*, l'extrait (100 ou 200 mg.kg⁻¹) ou le captopril (20 mg.kg⁻¹) ont été administrés par gavage concomitamment avec le L - NAME (25 mg.kg⁻¹, *ip*) conformément aux travaux de Jaarin *et al.* (2015) pendant 21 jours aux rats mâles âgés 10 à 12 semaines et pesant en moyenne 210 g. Trente (30) rats ont été divisés en cinq groupes de 6 rats chacun et traités ainsi qu'il suit : témoin normal (NaCl 9 ‰, 5 mL.kg⁻¹, *ip* + DH₂O, 10 mL.kg⁻¹, *po*), témoin négatif (L - NAME + DH₂O), témoin positif (L - NAME + Captopril, 20 mg.kg⁻¹, *po*) et L - NAME + extrait de plante aux doses de 100 ou de 200 mg.kg⁻¹ (essais) (Figure 16, Expérimentation I).

II.2.4.3. Evaluation de l'effet curatif de *F. tessmannii*

Dans cette étude, 42 rats ont été divisés en deux groupes : un groupe de 12 rats (témoin normal ; groupe 1) recevant du NaCl 9 ‰ (5 mL.kg⁻¹, *ip*) et un groupe de 30 rats traités au L - NAME (25 mg.kg⁻¹, *ip*) (Figure 16, Expérimentation II). Au jour 23, l'installation de l'hypertension artérielle a été confirmée par l'enregistrement des paramètres hémodynamiques de six animaux soumis au L - NAME en comparaison avec ceux du groupe témoin normal par la méthode décrite dans les paragraphes II.2.3.1.2 et II.2.3.1.3, page 38. Les 24 animaux restants ont été redistribués en quatre groupes de 6 rats chacun et traités jusqu'au jour 44 ainsi qu'il suit : L - NAME + DH₂O, L - NAME + Captopril (20 mg.kg⁻¹) et L - NAME + *F. tessmannii* (100 ou 200 mg.kg⁻¹).

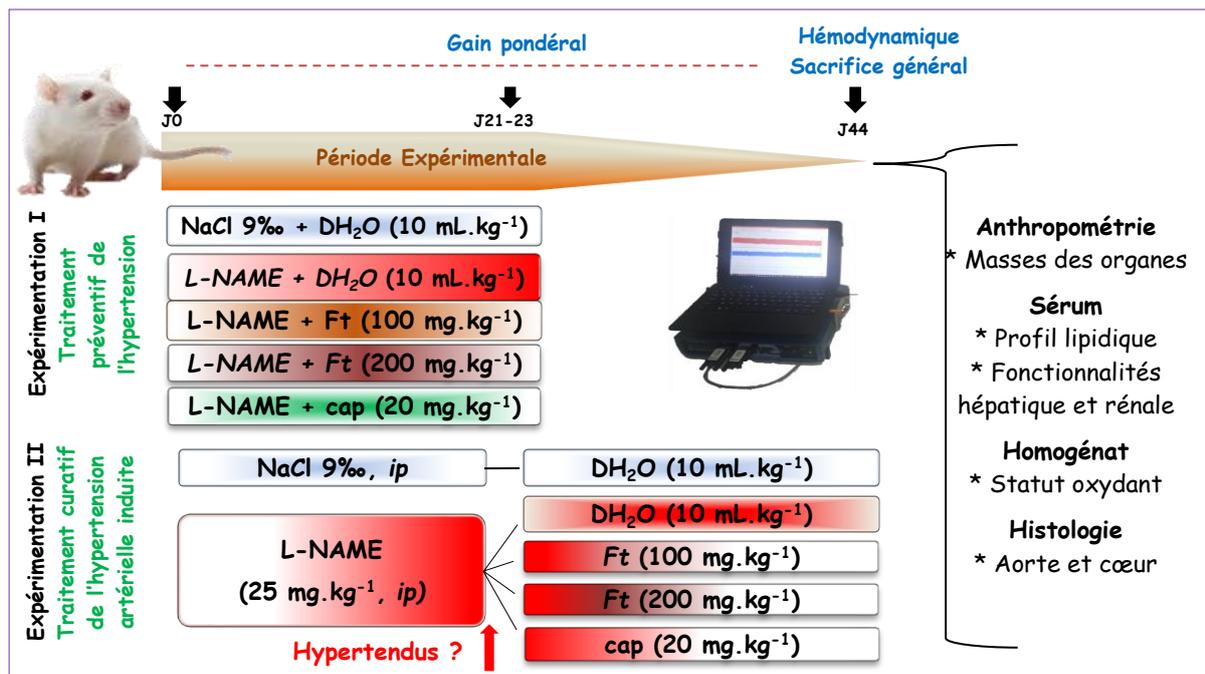


Figure 16 : Protocole expérimental pour l'étude des effets préventifs et curatifs de *Fagara tessmannii* sur l'hypertension induite par le L – NAME. DH₂O : eau distillée, Ft : *Fagara tessmannii*, cap : captopril

II.2.4.4. Prélèvement des échantillons pour l'évaluation des paramètres biochimiques

Pour les deux types d'études préventive et curative, les animaux, pesés tous les deux jours, avaient libre accès à l'eau de boisson et à la diète normale. Au terme des traitements, les animaux à jeun non hydrique (16 heures) ont été anesthésiés au carbamate d'éthyle (1,5 g.kg⁻¹), et les paramètres hémodynamiques ont été enregistrés selon le protocole décrit précédemment. Le sang artériel recueilli a servi à la préparation du sérum pour la détermination du profil lipidique, des ions K⁺ et Na⁺ en utilisant des kits de dosage commerciaux. Une analyse des taux de protéines, d'albumine, des activités du lactate déshydrogénase, de la phosphatase alcaline, de l'ALAT, de l'ASAT et de la gamma-glutamyl-transpeptidase, et des taux de créatinine et d'acide urique a été faite à l'aide des kits de dosage commerciaux.

Pour l'évaluation du statut oxydant, les homogénats d'organes cibles notamment l'aorte (5 %), le cœur (10 %), le foie (20 %), le rein (20 %) ou le cerveau (20 %) ont été préparés dans des solutions physiologiques appropriées ont permis de mesurer l'activité enzymatique de la catalase (CAT), la concentration du glutathion réduit (GSH), les quantités de substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) comme les malonyl dialdéhyde (MDA), et le monoxyde d'azote (NO) via le dosage des nitrites.

Certains des organes pesés (aorte et cœur) ont immédiatement été fixés dans du formaldéhyde 10 % tamponné, pour une exploration histologique à l'hématoxyline & éosine et/ou au bleu d'aniline - Fuchsine Orange G - trichrome.

II.2.4.5. Evaluation histologique

Les techniques histologiques (avec inclusion en paraffine nécessitant une étape de déshydratation indispensable) utilisées comprennent différentes étapes consécutives décrites par Smith et Bruton (1977).

II.2.4.5.1. Fixation et “trimming”

Des fragments d'aorte et de cœur prélevés ont été fixés et conservés dans de la formaldéhyde 10 % tamponnée sur une période d'environ deux semaines afin de préserver les cellules et les constituants tissulaires dans un état aussi proche que possible de celui du vivant et de permettre au tissu de passer par les étapes de la technique histologique sans changement ni déformation. Une fois fixés, les organes ont subi le trimming qui consiste à une coupe macroscopique transversale (aorte) ou sagittale (cœur). Cette coupe a été réalisée de telle sorte que l'épaisseur du tissu soit inférieure à 0,4 cm. Les organes taillés ont ensuite été placés dans des cassettes en plastique étiquetées.

II.2.4.5.2. Déshydratation ou circulation

Elle a consisté en 3 étapes :

➤ Déshydratation proprement dite

Le paraplaste n'étant pas miscible avec l'eau, les tissus fixés ont été débarrassés de toute trace d'eau avant de pouvoir être inclus dans ce milieu. Après avoir séjourné dans le premier bain d'alcool 70°, les tissus dans les cassettes de déshydratation, sont successivement passés dans d'autres bains d'éthanol 80° (1 heure × 2), 95° (1 heure x 2) et 100° (2 heures ×2).

➤ Eclaircissement

Un hydrocarbure benzénique (le xylène) a été utilisé pour remplacer l'éthanol ; ce dernier n'étant pas miscible dans la paraffine. Immédiatement après la déshydratation par d'éthanol, les cassettes ont séjourné 1 heures et demi dans trois bains de xylène.

➤ Imprégnation

Une fois les tissus saturés en xylène, ce dernier a été remplacé dans les tissus par le paraplaste en fusion à 60 °C. Les cassettes ont de ce fait séjourné 1 heure et demie puis “overnight” dans deux bains de paraffine dans la station d’enrobage de marque “Microm Heidelberg” afin de permettre la pénétration de celle-ci dans les tissus.

II.2.4.5.3. Inclusion

L’inclusion est le procédé qui fournit un support externe aux tissus ce qui permet la réalisation de fines coupes au microtome. Les tissus ont été placés selon une orientation précise dans des moules en inox, qui ont par la suite été remplis de paraffine en fusion. Enfin, l’ensemble a été mis à solidifier sur de la glace pour en obtenir des blocs.

II.2.4.5.4. Coupe au microtome

Les blocs obtenus ont été coupés à l’aide d’un microtome de marque “Reichert-Jung 2030”. Les rubans de coupes de 5 µm d’épaisseur obtenus ont été mis à déplier dans un bain-marie contenant de l’eau gélatinée 1 % à environ 45 °C. Au moyen de lames porte-objet propres et étiquetées, les coupes ont été recueillies et séchées à l’étuve à 45 °C pendant au moins 12 heures. Les lames “blanches” ont été conservées pour une coloration ultérieure.

II.2.4.5.5. Coloration

Cette étape permet de visualiser les constituants cellulaires et tissulaires en leur faisant capter et fixer en milieu aqueux les colorants de façon plus ou moins sélective. Elle consiste en 2 étapes:

➤ Déparaffinage

La procédure de déparaffinage est consignée dans le Tableau VI.

Tableau VI : Batterie de déparaffinage

N° du bain	1 - 2	3	4 - 7	8	9	10
Solution	Histoclear	Histoclear	Éthanol 100%	Éthanol 95 %	Éthanol 70 %	Eau distillée
Séjour dans chaque bain	10 min	5 min	5 - 10 min	5 - 10 min	5 - 10 min	5 - 10 min

➤ Coloration proprement dite

Immédiatement après l’étape de déparaffinage, les lames portant les coupes de tissus ont été colorées en fonction des constituants cellulaires et/ou tissulaires à visualiser suivant les procédures adaptées ci-contre :

- **Coloration à l'hématoxyline - éosine**

Cette coloration de routine permet une vue d'ensemble des structures tissulaires. Les solutions utilisées sont les suivantes :

✓ **Solution d'éosine alcoolique à 0,5 %** : deux grammes d'éosine (C.I. 45380) ont été dissous en qsp 20 mL d'eau distillée et 380 mL d'éthanol absolu.

✓ **Solution d'hématoxyline de MEYER** : elle a été obtenue en dissolvant 0,4 g d'hématoxyline (C.I. 75290) dans 400 mL d'eau distillée. Le mélange est ensuite doucement chauffé jusqu'à 50 °C avant l'ajout de l'iodate de sodium (NaIO₃, 0,08 g) et sulfate d'aluminium-potassium, dodécahydrate (KAl (SO₄), 12 H₂O, 20 g). L'ensemble a été agité. L'acide citrique (C₆H₈O₇, H₂O, 0,4 g) et le choral hydrate (Cl₃CCH(OH)₂, 8 g) ont ensuite été ajoutés à la solution.

Pour mener à bien cette coloration, les lames portant les tissus ont séjourné pendant un temps déterminé dans les bains successifs consignés dans le Tableau VII.

Tableau VII : Procédure de coloration à l'hématoxyline - éosine

Ordre des bains	Nombre de bains	Bains	Temps de séjour (par bain)
1	1	Eau distillée	5 min
2	1	Hématoxyline de MAYER	10 min
3	1	Eau de robinet courante	10 min
4	1	Ethanol à 70°	5 min
5	1	Ethanol à 95°	5 min
6	1	Eosine alcoolique à 0,5 % + 160 µL d'acide acétique	2 min
7	3	Ethanol à 100°	5 min
8	3	Xylène	5 min

- **Coloration au Bleu d'Aniline / Fuchsine acide / Orange G (AFOG) - Trichrome**

Cette coloration spéciale permet de mettre en évidence le collagène, le muscle et quelques grains de sécrétions sur coupes tissulaires post-fixées comme indiqué dans le Tableau VIII. Les solutions utilisées sont les suivantes :

✓ **Liquide de Bouin** : dans 300 mL de solution saturée d'acide picrique ((NO₂)₃C₆H₂OH) a été ajoutée 100 mL de formaline 100° et 20 mL d'acide acétique.

✓ **Solution d'hématoxyline de Weigert** : une solution A d'hématoxyline alcoolique a été préparée en dissolvant 2 g d'hématoxyline (C.I. 75 290) dans 200 mL d'éthanol à 95°. Cette solution a été laissée à mûrissement pendant trois semaines. Une solution B de chlorure ferrique acide a été obtenue à partir de la dissolution de 2,32 g chlorure de fer (FeCl₃)

dans 199,5 mL d'eau distillée puis en y ajoutant 0,5 mL d'acide chlorhydrique concentré. Les deux solutions ont été mélangées volume pour volume avant utilisation.

✓ **Solution d'éthanol acide à 1%** : l'acide chlorhydrique (4 mL) a été ajouté dans 400 mL d'éthanol absolu.

✓ **Solution d'acide phosphomolybdique à 1%** : Quatre grammes d'acide phosphomolybdique ($H_3P(Mo_3O_{10})_4, xH_2O$) ont été dissous dans 400 mL d'eau distillée, pour obtenir cette solution.

✓ **Solution de bleu d'aniline / fuchsine acide / Orange G** : extemporanément, 1,5 g de Bleu d'aniline (C.I. 42 780) ont été dissous sous agitation dans 300 mL d'eau distillée et portés à ébullition pendant 2 à 3 minutes. Après refroidissement, 3 g d'orange G (C.I. 16 230) et 4,5 g de fuchsine acide (C.I. 42 685) ont été consécutivement ajoutés avant l'ajustement du pH à 1,09 avec le HCl.

Tableau VIII : Procédure de coloration à l'AFOG – Trichrome

Ordre des bains	Nombre de bains	Bains	Temps de séjour (par bain)
1	1	Liquide de Bouin à 60 °C	2 H
2	1	Liquide de Bouin à RT	1 H
3	1	Eau de robinet courante	15 min
4	1	Eau distillée	3 min
5	1	Hématoxyline de Weigert	5 min
6	1	Ethanol acide	10 s
7	1	Eau de robinet courante	10 min
8	1	Eau distillée	3 min
9	1	Acide phosphomolybdique	5 min
10	1	Eau distillée	1 min
11	1	AFOG	8 min
12	1	Ethanol à 95°	Rapide
13	3	Ethanol à 100°	5 min
14	3	Xylène	5 min

II.2.4.5.6. Montage

Le montage entre lame et lamelle s'enchaîne directement à la suite de la coloration. Pour ce faire, quelques gouttes de résine synthétique (eukitt, dont l'indice de réfraction est similaire à celui du verre) ont été déposées sur la lame portant la coupe colorée avant apposition d'une fine lamelle de verre qui emprisonne le milieu de montage non miscibles à l'eau. Les coupes de tissus sur les lames sont ainsi protégées et conservées.

II.2.4.5.7. Observation

Les lames colorées et montées ont été observées aux grossissements de 100X à l'aide d'un microscope optique de marque ZEISS Axioskop, équipé du dispositif de microphotographie Digital Microscope Imager Model 44421 connecté à un ordinateur muni du logiciel Digital Microscope Suite. L'Analyse histomorphométrique a été effectuée à partir des microphotographies de tissus cibles, les longueurs des zones d'intérêt ont été mesurées à l'aide du logiciel Image J 1.32 j.

II.2.5. Etude des activités curatives de l'extrait sur les paramètres biométriques, hémodynamiques, vasculaires et biochimiques dans l'obésité au glutamate monosodique

II.2.5.1. Préparation des solutions de travail

Les différentes solutions ont été préparées ainsi qu'il suit :

- ✓ **Solution d'orlistat** : une gélule de Xénical 120 mg a été dissous dans l'eau distillée (DH₂O) en qsp 120 mL.
- ✓ **Solution de telmisartan** : un comprimé de Teli 40 (40 mg) a été dissous dans 40 mL de DH₂O.
- ✓ **Solution de L-glutamate monosodique** : le L - glutamate monosodique (1 g) a été dissous dans du DH₂O en qsp 5 mL, afin d'obtenir une solution de concentration 4 mg / 20 µL.
- ✓ **Solution d'insuline 0,15 UI.mL⁻¹** : neuf microlitres d'insulatard, insuline semi-lente (100 UI.mL⁻¹, Sanofi Aventis Allemagne) ont été prélevés et dilués dans 6 mL de NaCl 9 ‰.

II.2.5.2. Induction de l'obésité à risque par le glutamate monosodique et traitement des altérations métaboliques et hémodynamiques

Pour les altérations cardiométaboliques induites par le glutamate monosodique (GMS), les rats néonataux (âgés de quelques heures et pesant 4 - 6 g) mâles et femelles ont été répartis en deux groupes et traités suivant les protocoles décrits par (Dixit *et al.*, 2012; Miranda *et al.*, 2016) avec quelques modifications. Pour ce faire, les rats néonataux du groupe I, ont reçu du NaCl 9 ‰ (20 µL.g⁻¹.j⁻¹, *sc*) ; ceux du groupe II, du GMS (4 mg.g⁻¹.j⁻¹, *sc*) les quatre premiers jours, puis aux jours 6, 8 et 10 (Figure 17). Les rats ont été regroupés en huit par mère nourricière jusqu'à 4 semaines d'âge. Ils ont été ensuite élevés jusqu'à 90 jours d'âge avec libre accès à l'eau de boisson et à une diète standard. La confirmation de l'état obèse a été faite par la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'index de Lee, de l'adiposité (comme indiqué par les formules ci-après) et de l'insulinorésistance (Novelli *et al.*, 2007; Da Cunha *et al.*, 2014).

- Calcul de l'IMC, de l'index de Lee et de l'adiposité

$$IMC \left(\frac{g}{cm^2} \right) = \frac{Masse corporelle (g)}{Longueur naso - anale (cm^2)}$$

$$Index de Lee = \frac{\sqrt[3]{Masse corporelle (g)}}{Longueur naso - anale (cm)}$$

$$Adiposité (\%) = \frac{Graisses totales (g)}{Masse corporelle (g)} \times 100$$

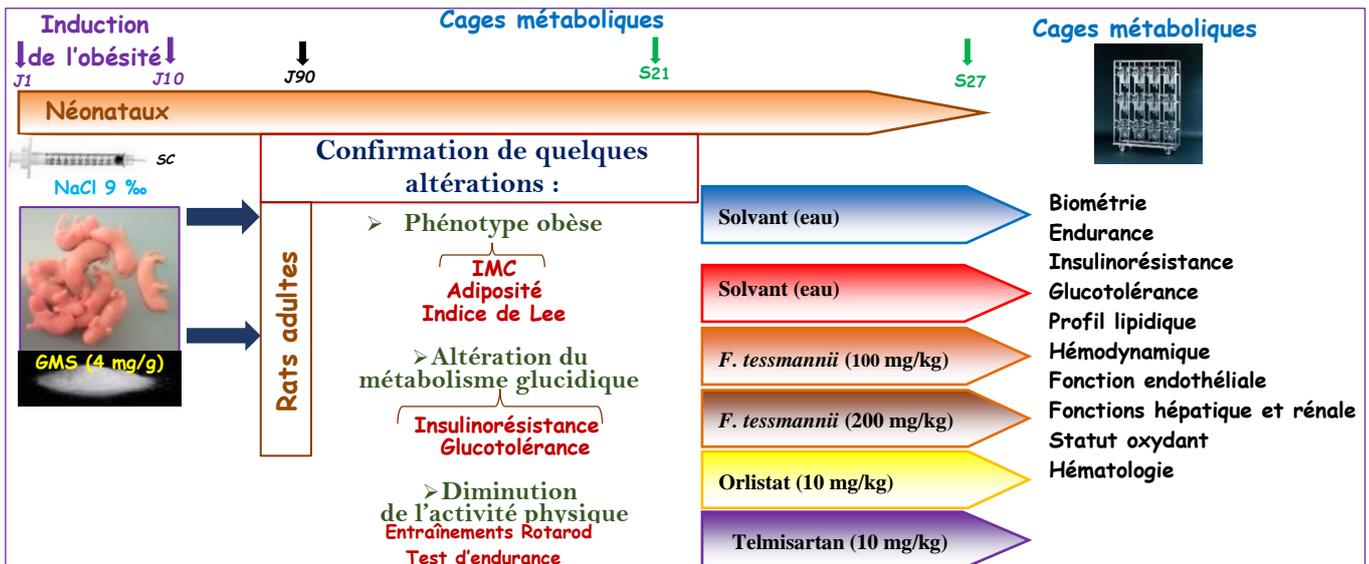


Figure 17 : Protocole expérimental pour l'étude des effets protecteurs de l'extrait de *F. tessmannii* sur les troubles cardiovasculaires liés à l'obésité chez le rat. GMS : glutamate monosodique ; IMC : indice de masse corporelle ; J : jour ; S : semaine

Huit semaines de majoration ont été nécessaires, afin de maximiser les complications cardiovasculaires y afférentes. En outre, les consommations alimentaire et hydrique, ainsi que le volume d'urine et la masse des fécès ont été évalués aux semaines 21 et 27. Au terme des 21 semaines, les animaux du groupe I (témoin normal) et certains du groupe II (témoin négatif, 4 mâles et 4 femelles) ont reçu de l'eau distillée ($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$, *po*). Les autres animaux ont été répartis en deux groupes témoins positifs (3 mâles et 3 femelles chacun) recevant de l'orlistat ou du telmisartan ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$, *po*) et deux groupes essais (4 mâles et 4 femelles chacun) recevant l'extrait de *F. tessmannii* (100 ou $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$, *po*). Les animaux ont été soumis à 6 semaines de traitement pharmacologique.

II.2.5.3. Evaluation de l'activité locomotrice, de l'indice de consommation alimentaire et du métabolisme

➤ Mesure de l'activité locomotrice

Après un entraînement de trois jours successifs à raison de 4 séances de 5 minutes par jour, l'aptitude et l'endurance physiques des rats ont été évaluées aux jours avant (138^{ème} jour consécutif à la première injection de GMS) et vers la fin des traitements pharmacologiques (semaine 5 de traitement ou 180^{ème} jour) en utilisant "l'acceler rotar-rod (Jones & Roberts) de type 7750 pour rats" (Ugo Basile).

➤ Rapport alimentaire

Les animaux au jour 140 ou 182 (semaines 20 et 26 respectivement) ont été placés dans les cages métaboliques (Tecniplast) pendant deux jours successifs, afin d'évaluer les consommations alimentaires et hydriques, la diurèse, et la masse des fèces en 24 heures.

Les paramètres métaboliques ont été exprimés comme présenté dans le Tableau IX ci – dessous en tenant compte de la moyenne des deux jours.

Tableau IX : Expression des consommations journalières alimentaire et hydrique, du volume urinaire et de la masse fécale

Paramètres	Formules	Unités (en 24 h)
Consommation alimentaire absolue (C_a)	-	(g)
Masse des fèces (M_f)	-	(g)
Consommation alimentaire relative (C_r)	$(C_a/M_a) \times 100$	(% de M_a)
Masse alimentaire retenu pour 10 g d'aliment	$((C_a - M_f)/C_a) \times 10$	(g/10 g)
Masse alimentaire retenu pour 100 g de masse corporelle	$((C_a - M_f)/M_a) \times 100$	(% de M_a)
Consommation hydrique absolue (H_a)	-	(mL)
Quantité d'urine (V_u)	-	(mL)
Consommation hydrique relative (H_r)	$(H_a/M_a) \times 100$	(% de M_a)
Quantité d'eau retenu pour 10 mL d'eau	$((H_a - V_u)/H_a) \times 10$	(g/10 mL)
Quantité d'eau retenu pour 100 g de masse corporelle	$((H_a - V_u)/M_a) \times 100$	(% de M_a)

M_a : masse de l'animal

➤ Effet du jeûne non hydrique sur la masse corporelle

Afin d'étudier l'effet de la vidange gastrique (jeûne) sur la masse corporelle aux jours 142 et 184 (semaine 21 et 27 respectivement), les animaux ayant préalablement libre accès à l'aliment ont été pesés au début puis à la fin de chaque suppression alimentaire (16 heures). La perte pondérale exprimée en % a été obtenue grâce à la formule ci-après :

$$\text{Perte pondérale (\%)} = \frac{M_{fi} - M_{in}}{M_{in}} \times 100$$

M = masse (in) à l'entrée et (fi) à la sortie du jeûne

➤ Etude de quelques aspects du métabolisme du glucose

Les tests de sensibilité à l'insuline et de tolérance au glucose ont également été réalisés aux semaines 21 et 27.

- **Evaluation de l'effet anti - hyperglycémiant de l'extrait : hyperglycémie provoquée par voie orale (OGTT) chez les rats obèses**

Au terme de la période d'installation de l'état d'obésité (jour 143) et d'administration des différents traitements (jour 185), le glucose a été administré (3 g.kg^{-1}) aux rats à jeun non hydrique (16 heures) à t_0 , et les glycémies de tous les groupes ont été évaluées à t_0 , t_{30} , t_{60} , t_{90} , t_{120} et à t_{180} à l'aide de bandelettes réactives et d'un glucomètre de marque ACCU - CHEK ACTIVE.

- **Evaluation de la sensibilité à l'insuline des rats obèses : test de tolérance à l'insuline (ITT)**

Les rats obèses ou leurs témoins mis à jeun (16 heures), ont chacun reçu aux jours 145 et 187 consécutivement à la première injection du GMS, une dose d'insuline (Insulatard : $0,15 \text{ UI.kg}^{-1}$; *ip*) à t_0 *min* (Buettner, 2006). L'évaluation de la glycémie à t_0 , t_{15} , t_{30} et à t_{60} a permis d'établir la courbe semi-logarithmique de variation de la concentration plasmatique du glucose en fonction du temps afin de déterminer la constante de disparition du glucose plasmatique ou index de sensibilité à l'insuline (K_{ITT}) (Kaneko, 2008; Bonora *et al.*, 1989 cités par Okita *et al.*, 2014).

$$K (\%|min) = \frac{0.693 \times 100}{t_{\frac{1}{2}}} \text{ ou } \frac{\ln i - \ln f}{t_f - t_i} \times 100$$

$t_{\frac{1}{2}}$: demi vie du glucose, i : concentration initiale, f : concentration finale, t : temps (min)

II.2.5.4. Effets de *F. tessmannii* sur les paramètres hémodynamiques et de la réactivité vasculaire chez les rats obèses

Au terme de la période expérimentale (jour 189), les animaux à jeun non hydrique (16 heures) ont été anesthésiés au carbamate d'éthyle, et les paramètres hémodynamiques ont été enregistrés par la méthode directe comme décrit précédemment (paragraphe II.2.3.1.2 et II.2.3.1.3, page 38). Les aortes thoraciques de ces animaux ont été ensuite préparées et montés comme décrit précédemment (paragraphe II.2.3.2, page 40). La réactivité vasculaire des anneaux d'aorte à la Phe, à l'ACh ou au SNP a été évaluée. Bref, après la vérification de la viabilité et de l'intégrité de l'endothélium, et la stabilisation des anneaux d'aortes des rats

obèses sous une tension de 2 g, les concentrations cumulatives de Phe (10^{-11} , 10^{-10} , 3×10^{-10} , 10^{-9} , 3×10^{-9} , 10^{-8} , 3×10^{-8} , 10^{-7} , 3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} M) ont été ajoutées au milieu d'incubation afin d'évaluer l'état de la réponse contractile après les différents traitements. Lorsque la réponse cumulative à la Phe atteignait son plateau ultime, l'état fonctionnel de l'endothélium a été évalué par ajout d'une gamme croissante et cumulative d'ACh (10^{-11} - 10^{-4} M) et celui de la réactivité du muscle lisse vasculaire par ajout de SNP (10^{-11} - 10^{-4} M).

L'amplitude maximale de la contraction observée sous l'action du KCl (100 mM, pour la gamme de Phe) ou de la Phe (100 μ M, pour les gammes d'ACh et du SNP) a été considérée comme plateau. La réactivité vasculaire des anneaux a été déterminé par la formule décrite au paragraphe II.2.3.2.3 (page 41) où la contraction à la Phe est remplacée par celle du KCl afin d'exprimer la réactivité vasculaire à la Phe.

II.2.5.5. Prélèvement des échantillons pour analyses biochimiques et hématologiques des rats obèses

Le sang artériel a été prélevé après enregistrement des paramètres hémodynamiques. Le sérum obtenu a servi à la détermination du profil lipidique, du risque cardiovasculaire, des taux d'ions Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , et Mg^{2+} en utilisant des kits de dosage commerciaux. Une analyse des taux de protéines et de créatinine, et des activités de l'ALAT, de l'ASAT a été faite à partir des kits de dosage commerciaux. Une partie de sang recueilli dans des tubes à EDTA a permis l'analyse hématologique.

Les homogénats de cœur (10 %), de foie (20 %), de rein (20 %), de cerveau (20 %) et de l'intestin (20 %) dans des solutions physiologiques appropriées ont été préparés et ont servi à mesurer l'activité enzymatique de la CAT, et la concentration des protéines, du GSH, des MDA et des nitrites. En outre, l'activité de phosphatase alcaline intestinale a été déterminée.

II.2.6. Evaluation du profil toxicologique de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Fagara tessmannii*

II.2.6.1. Toxicité aigüe de l'extrait aqueux

Les rats âgés de 8 semaines à jeun non hydrique (12 h) (OCDE, 2008) et répartis en 2 groupes de 6 rats (3 mâles et 3 femelles) ont été traités ainsi qu'il suit : le lot témoin a reçu de l'eau distillée (10 mL.kg^{-1}) et le lot test l'extrait (2000 mg.kg^{-1}). Après une observation minutieuse de 2 h pour l'évaluation de signes externes de toxicité, les animaux ont été suivis pendant deux semaines. Au terme de la période expérimentale, les rats ont été pesés, anesthésiés et autopsiés en vue d'une observation macroscopique.

II.2.6.2. Toxicité subchronique de l'extrait aqueux

Les animaux ont reçu par gavage et en dose unique quotidienne de l'eau distillée (10 mL.kg⁻¹) ou l'extrait de *F. tessmannii* pendant 28 jours. Les rats mâles et femelles répartis en 6 groupes de 10 rats chacun (5 mâles et 5 femelles) ont reçu de l'eau distillée (groupes témoin et témoin satellite) ou de l'extrait aux doses de 100, 200 ou 400 mg.kg⁻¹ (groupes tests). Le groupe satellite a reçu l'extrait à la dose de 400 mg.kg⁻¹. Pendant la période de traitement, le poids corporel des rats a été mesuré. Une période d'observation de 2 semaines, après l'arrêt des traitements a été ajoutée pour les groupes satellites. Les animaux ont été observés pendant la durée du traitement, afin de déceler les signes extérieurs de toxicité. A la fin du traitement, les animaux à jeun non-hydrique de 12 h ont été sacrifiés et le sang recueilli dans des tubes à EDTA en vue de réaliser les tests hématologiques ou dans des tubes secs pour les analyses biochimiques (ASAT, ALAT, gamma – GT et PAL, bilirubine directe et totale, urée, et créatinine). Quelques paramètres biochimiques ont été évalués dans le foie ou le rein.

II.2.7. Analyses biochimiques

➤ Préparation du sérum

Le sang carotidien recueilli dans des tubes secs a été laissé au repos pendant 30 minutes puis centrifugé à 3000 tr.min⁻¹ pendant 15 minutes à 4 °C à l'aide d'une centrifugeuse de marque Jouan CT 422. Le surnageant (sérum) a été recueilli dans des tubes eppendorff et conservé au congélateur à -20 °C, pour le dosage de quelques paramètres biochimiques.

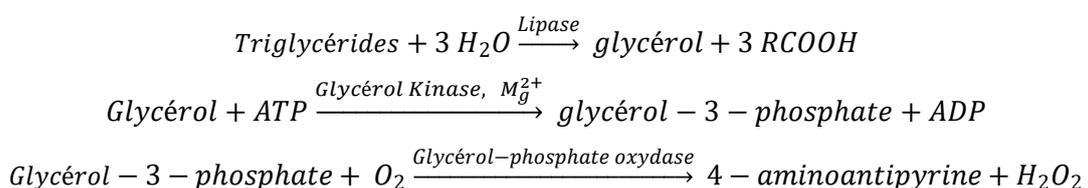
II.2.7.1. Evaluation du profil lipidique

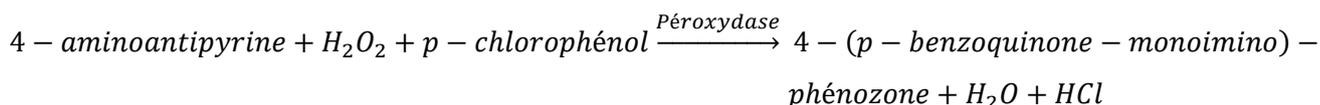
Les réactifs qui ont été utilisés provenaient de Fortress Diagnostic (Royaume-Uni).

• Dosage des triglycérides

Principe

Sous l'action de lipases, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol. Le glycérol sera ensuite transformé en peroxyde d'hydrogène sous l'action successive de la glycérol kinase et de la glycérol-3-phosphate oxydase. La quinonéimine qui sert d'indicateur, se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, du 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase.





Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le Tableau X.

Tableau X : Mode opératoire pour le dosage des triglycérides

Tubes	Blanc réactif	Echantillon / standard
Echantillon/Standard	-	10 µL
Eau distillée	10 µL	-
Réactif de travail	1000 µL	1000 µL

Les tubes ont été agités à l'aide du vortex, puis incubés à température ambiante pendant 10 min. Les absorbances (Abs) ont été lues au spectrophotomètre contre le blanc à 546 nm.

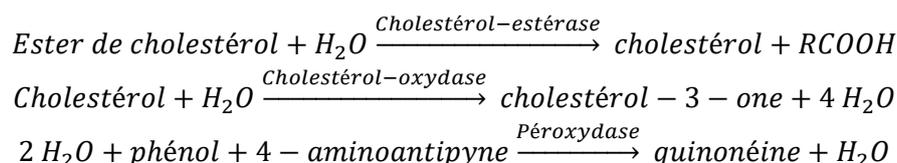
La concentration des triglycérides a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$[\text{Triglycérides}](\text{mg/dL}) = \frac{\text{Abs}_{\text{échantillon}}}{\text{Abs}_{\text{standard}}} \times \text{Concentration}_{\text{standard}}$$

- **Dosage du cholestérol total**

Principe

Sous l'action de la cholestérol - estérase, le cholestérol estérifié est transformé en cholestérol et en acide gras. L'oxydation du cholestérol en présence de cholestérol - oxydase produit le cholestérol - 3 - one et du peroxyde d'hydrogène. La quinonéimine qui sert d'indicateur se forme par l'action de peroxyde d'hydrogène, de 4 - aminoantipyrine et de phénol sous l'action catalytique de la peroxydase.



Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme l'indique le Tableau XI.

Tableau XI : Mode opératoire pour le dosage du cholestérol total

Tubes	Blanc réactif	Echantillon / standard
Echantillon/Standard	-	10 µL
Eau distillée	10 µL	-
Réactif de travail	1000 µL	1000 µL

Les tubes ont été agités à l'aide du vortex, puis incubés à température ambiante pendant 10 min. Les absorbances ont été lues au spectrophotomètre contre le blanc à 546 nm.

La concentration du cholestérol a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$[\text{Cholestérol}](\text{mg/dL}) = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times \text{Concentration}_{\text{standard}}$$

- **Dosage du HDL-cholestérol**

Le dosage du HDL - cholestérol se fait selon le même principe que celui du cholestérol total (2); cependant, il nécessite la précipitation préalable du LDL - cholestérol.

Principe de précipitation du LDL - cholestérol

En présence du chlorure de magnésium, les lipoprotéines de faible densité (LDL), de très faible densité (VLDL) et les chylomicrons réagissant avec l'acide phosphotungstique précipitent. Le HDL - cholestérol est ainsi dosé dans le surnageant.

Mode opératoire

Ce dosage se fait en deux étapes :

✓ Précipitation des lipoprotéines de faible densité : dans chaque tube échantillon a été introduit 500 µL de sérum et 1000 µL de précipitant HDL ; après une agitation au vortex et une incubation pendant 10 minutes, les tubes ont été centrifugés à 4000 tr/min pendant 10 minutes. Le surnageant a été retiré juste après la centrifugation.

✓ Dosage du HDL - cholestérol (Tableau XII).

Tableau XII : Mode opératoire pour le dosage du HDL - cholestérol

Tubes	Blanc réactif	Standard / Echantillon
Eau distillée	100 µL	-
Surnageant/Standard	-	100 µL
Réactif de travail	1000 µL	1000 µL

Après une agitation au vortex et une incubation de 10 min à température ambiante les absorbances ont été lues au spectrophotomètre contre le blanc à 500 nm.

La concentration du HDL-cholestérol a été déterminée par la formule suivante :

$$[\text{HDL} - c](\text{mg/dL}) = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times \text{Concentration}_{\text{standard}} \times 3^*$$

* Facteur de dilution donné par le kit

- **Dosage du LDL - cholestérol**

Principe

Les LDL - C sériques sont précipités par ajout de l'héparine en milieu isoélectrique (pH : 5,05). Après centrifugation, les HDL et VLDL restent dans le surnageant et sont déterminés par la méthode enzymatique.

Mode opératoire

Le protocole de dosage a été fourni par le kit. Deux phases ont été nécessaires pour la réalisation de ce dosage (Tableau XIII).

Tableau XIII : Protocole de dosage du LDL - cholestérol

Tubes	Blanc	Standard	Echantillon
Echantillon	-	-	100 µL
Précipitant	-	-	1000 µL
Les tubes ont été mélangés et incubés à la température ambiante pendant 10 min. Le surnageant est séparé du précipité dans les unes heures précédant la centrifugation à 4000 tr.min ⁻¹ pendant 15 min.			
Echantillon	-	-	50 µL
Standard	-	50 µL	-
Eau distillée	50 µL	-	-
Réactif de travail	1000 µL	1000 µL	1000 µL
Les tubes ont été homogénéisés et incubés pendant 10 min à température ambiante. La mesure des absorbances a été effectuées contre le blanc à 500 nm.			

La concentration du cholestérol dans le surnageant est calculée à partir de la formule :

$$[CHO_{surnageant}] (\text{mg/dL}) = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times Concentration_{\text{standard}} \times 11^*$$

* Facteur donné par le kit

La concentration du sérum en LDL-C est déduite par la relation :

$$[LDL - c] (\text{mg/dL}) = Choletérol_{\text{Total}} - \text{cholestérol}_{\text{surnageant}}$$

• Détermination des index lipidiques

Les indices lipidiques (index athérogène (IA), index du risque coronarien (CRI), et index du risque cardiovasculaire (CR)) ont été respectivement calculés suivant les formules ci-après :

$$IA = \frac{CHO - HDL - c}{HDL - C}$$

$$CRI = \frac{CHO}{HDL - C}$$

$$CR = \frac{TG}{HDL - C}$$

(Kunutsor *et al.*, 2017)

(Beyegue *et al.*, 2012)

(Wakabayashi & Daimon, 2019)

II.2.7.2. Evaluation de la fonction hépatique

• Dosage des protéines totales

○ Préparation des solutions

✓ **Solution de Sérum Albumine Bovin (SAB)** : à 150 mg de SAB ont été ajoutés 50 mL d'eau distillée. La solution ainsi obtenue avait une concentration de 3 mg.mL⁻¹.

✓ **Réactif de Biuret** : le réactif de Biuret a été préparé en deux étapes :

Solution A	{	CuSO ₄ , H ₂ O	0,75 g
		Tartrate de Na ⁺ et K ⁺ , H ₂ O	3,00 g
		Eau distillée	50 mL
Solution B	{	NaOH	0,75 g
		Eau distillée	100 mL
		NaCl 9 ‰	300 mL

Les deux solution (A et B) ont été mélangées et le volume final a été ajusté à 500 mL avec de l'eau distillée. Le mélange obtenu est stable à température ambiante.

- Dosage des protéines

Principe

En milieu basique, le tartrate de sodium et de potassium forme avec les ions cuivriques un complexe soluble. L'addition d'une protéine déplace le cuivre complexé avec le tartrate pour former un complexe cuivro - protéique de couleur violette qui présente un maximum d'absorption à 540 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de protéines présente dans le milieu (Gornall *et al.*, 1949).

Mode opératoire

Dans les tubes échantillons ont été introduits 50 µL du sérum ou de l'homogénat (20 % pour le foie, le rein et le cerveau, 10 % pour le cœur et 5 % pour l'aorte) et 50 µL d'eau distillée dans le tube témoin. Après introduction des différents réactifs dans les tubes comme indiqué dans le Tableau XIV, l'ensemble a été homogénéisé au vortex et incubé pendant 5 min à température ambiante. L'absorbance a été lue à 540 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre (type URIT - 810) contre le témoin.

Tableau XIV : Mode opératoire pour le dosage des protéines par la méthode de Biuret

N° tubes	0	1	2	3	4	5	6	Xn
	Blanc			Etalons				Echantillon
SAB (mL)	0,00	0,25	0,50	0,75	1,00	1,25	1,50	0,00
Eau distillée (mL)	3,00	2,75	2,50	2,25	2,00	1,75	1,50	2,95
Réactif de Biuret (mL)	2	2	2	2	2	2	2	2
Echantillon (µL)	0	0	0	0	0	0	0	50
Quantité de protéines (mg)	0,00	0,75	1,50	2,25	3,00	3,75	4,50	X
Absorbance	0,000	0,027	0,052	0,074	0,098	0,122	0,149	Y

La concentration (mg.mL⁻¹) des protéines dans les tubes tests a été déterminée en utilisant l'équation de droite obtenue à partir de la courbe d'étalonnage (Figure 18) suivant la formule :

$$Y = 0,0329X \times \frac{50}{1000}$$

(Y) absorbance, (X) quantité de protéines en mg.mL⁻¹ d'échantillon; et 50/1000 :facteur de dilution de l'échantillon

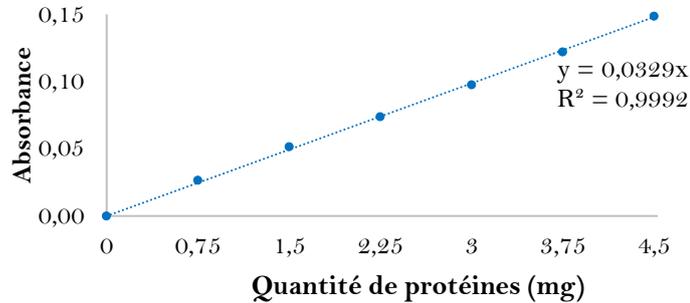


Figure 18 : Courbe d'étalonnage de la quantité des protéines

- **Dosage de l'albumine**

Principe

L'albumine sérique se lie au Bromocrésol en milieu acide, pour former un complexe vert. L'intensité de la coloration est proportionnelle à l'albuminémie.

Mode opératoire

Les tubes ont été complétés suivant le Tableau XV.

Tableau XV : Mode opératoire pour le dosage de l'albumine sérique

Tubes	Blanc	Echantillon/Standard
Echantillon/Standard	-	5 µL
Eau distillée	5 µL	-
Réactif	1000 µL	1000 µL

Les tubes ont été agités et incubés à température ambiante pendant 5 min. Les absorbances ont été lues dans les 30 minutes suivant l'incubation à 620 nm.

La détermination de la quantité d'albumine a été faite suivant la formule ci-après :

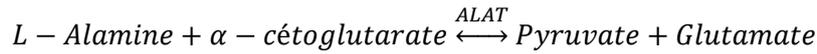
$$[\text{Albumine}](\text{g/L}) = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times \text{Concentration}_{\text{standard}}$$

- **Dosage des activités des transaminases sériques**

Principe

L'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) catalysent respectivement les réactions suivantes :





L'ALAT et l'ASAT catalysent le transfert du groupement aminé respectivement de l'alanine sur l' α -cétoglutarate pour former le pyruvate et le glutamate, et de l'aspartate vers l' α -cétoglutarate pour former l'oxaloacétate et le glutamate. Le pyruvate et l'oxaloacétate formés réagissent avec le 2,4 - dinitrophenylhydrazil (DNPH) pour donner le complexe pyruvate hydrazone ou oxaloacétate hydrazone marron qui absorbe en présence du NaOH à 546 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de pyruvate ou de l'oxaloacétate dans le milieu, c'est-à-dire reliée à l'activité de l'ALAT ou de l'ASAT.

Mode opératoire

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le Tableau XVI.

Tableau XVI : Protocole de dosage des aminotransférases

Tubes	Blanc	Echantillon
Echantillon	-	100 μ L
Eau distillée	100 μ L	-
Tampon ASAT/Tampon ALAT	500 μ L	500 μ L
Après agitation au vortex, les tubes ont été incubés au bain-marie pendant 30 minutes à 37 °C		
Standard pyruvate	500 μ L	500 μ L
Les tubes sont homogénéisés et laissés au repos pendant 20 minutes à température ambiante		
NaOH	5 mL	5 mL
Les tubes sont homogénéisés et les absorbances lues au spectrophotomètre après 5 min contre le blanc à 546 nm		

Les courbes d'étalonnages (Figure 19) ont été réalisées suivant le protocole du kit Fortress.

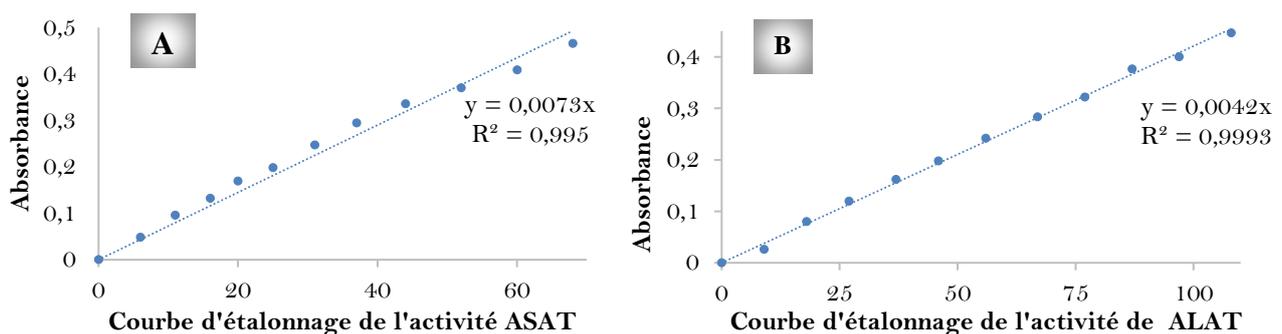


Figure 19 : Courbes d'étalonnage de l'activité de l'ASAT (A) et de l'ALAT (B)

Les activités x en $U.L^{-1}$ ont été déterminées à partir des formules :

$$Y_{ASAT} = 0,0073X \text{ et } Y_{ALAT} = 0,0042X$$

Y: absorbance et X: activité

- **Dosage de l'activité de la γ - glutamyl transpeptidase**

La gamma-glutamyl transpeptidase est une glycoprotéine membranaire intrinsèque.

Principe

La γ -GT en présence de glycyl - glycine, coupe la L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide en L - γ - glutamyl - glycyl - glycine et 5 - amino - 2 - nitrobenzoate. La variation de l'absorbance de l'échantillon est proportionnelle à l'activité.

Mode opératoire

Pour ce dosage, le protocole a été fourni par le kit Giesse Diagnostic (Italie). Ce protocole est consigné dans le Tableau XVII.

Tableau XVII : Protocole de dosage de la γ -GT

Tube	Test
Solution de travail	1000 (μ L)
Echantillon	100 (μ L)

Après homogénéisation et incubation d'une 1 min à 37 °C au bain - marie, l'absorbance initiale a été lue contre l'eau distillée à 405 nm puis renouvelée après 3 minutes.

L'activité de la γ -GT a été calculée à partir de la formule :

$$\text{Activité } \gamma - \text{GT (U/L)} = \frac{\Delta \text{Abs}}{3} \times 1158^*$$

* Facteur donné par le kit

- **Dosage de l'activité de la phosphatase Alcaline**

Principe

La phosphatase alcaline (PAL) agit sur le tampon 2 - amino - 2 - méthyl - 1 - propanol et du thylolphtaléine monophosphate de sodium en présence de chlorure de magnésium pour former un chromogène bleu qui absorbe entre 580 - 630 nm.

Mode opératoire

Les tubes ont été préparés selon les recommandations du kit Fortress Diagnostic (Royaume-Uni) comme indiqué dans le Tableau XVIII.

Tableau XVIII : Protocole de dosage de la PAL

Tube	Blanc	Standard	Echantillon
Substrat (μ L)	500	500	500
Le substrat a été activé en introduisant les tubes au bain-marie à 37 °C pendant 3 min			
Eau distillée (μ L)	50	-	-
Standards (μ L)	-	50	-
Echantillon (μ L)	-	-	50

Les tubes ont été incubés pendant 10 min à 37 °C			
Réactif coloré (µL)	2500	2500	2500
Les tubes ont été homogénéisés puis les absorbances ont été lues contre le blanc à 630 nm			

L'activité de la PAL a été déterminée en utilisant la formule ci-dessous.

$$\text{Activité PAL (U/L)} = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times \text{Concentration}_{\text{standard}}$$

- **Dosage de la bilirubine**

Principe

La bilirubine en présence de l'acide sulfaniqué donne l'azobilirubine, composé coloré qui absorbe entre 550-580 nm.

Mode opératoire

Les tubes ont été remplis d'après le protocole fourni par le kit Inmesco (Allemagne) comme consigné dans le Tableau XIX.

Tableau XIX : Protocole de dosage de la bilirubine

Tubes	Bilirubine Directe		Bilirubine totale	
	Blanc échantillon	Essai	Blanc échantillon	Essai
Réactif 1 (µL)	100	100	200	200
Réactif 2 (µL)	-	20	-	40
Réactif 3 (µL)	-	-	800	800
Chlorure de Sodium (µL)	1000	1000	-	-
Echantillon (µL)	100	100	200	200
		Les Abs ont été lues contre le blanc eau distillée à 546 nm après exactement 3 min d'incubation	Après incubation pendant 5 minutes, les Abs ont été lues contre le blanc eau distillée à 546 nm	

La concentration de la bilirubine est donnée par la formule ci-dessous.

$$[\text{Bilirubine}] (\mu\text{mol/L}) = \Delta\text{Abs} \times F$$

F (facteur) : Bilirubine directe = 246 µmol/L ou Bilirubine totale = 154 µmol/L,
 ΔAbs : variation de l'absorbance.

II.2.7.3. Evaluation de la fonction rénale

- **Dosage de la créatinine**

Principe

En milieu alcalin, la créatinine réagit avec l'acide picrique pour former un complexe jaune orangé dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de la créatinine présente dans le milieu réactionnel.

Mode opératoire

Les tubes ont été préparés d'après le protocole du kit Fortress diagnostics (Tableau XX).

Tableau XX : Protocole de dosage de la créatinine

	Standard	Echantillon
Standard (µL)	100	-
Echantillon (µL)	-	100
Réactif de travail (µL)	1000	1000

Après agitation, l'absorbance initiale des échantillons ainsi que du standard ont été lues à 30 secondes après le début de la réaction puis à 150 secondes

La concentration de la créatinine a été calculée en utilisant la formule suivante :

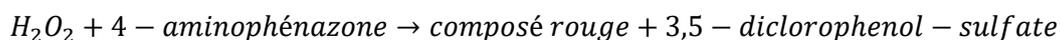
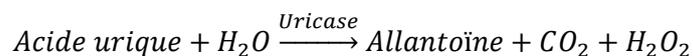
$$[\text{Créatinine}] (\mu\text{mol/L}) = \frac{\Delta Abs_{\text{échantillon}}}{\Delta Abs_{\text{standard}}} \times \text{Concentration}_{\text{standard}}$$

Δ = variation d'absorbance entre 30 secondes et 150 secondes

- **Dosage de l'acide urique**

Principe

L'acide urique est converti par l'uricase et le peroxyde d'hydrogène qui, sous l'influence catalytique du peroxyde (POD), oxyde le composé, réagit avec la 4 - aminophénazone et le 3,5 - diclorophénol - sulfonate donnant un composé de couleur rouge, dont l'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon test.



Mode opératoire

Pour ce dosage le kit de marque SGM Italia dont le protocole est illustré dans le Tableau XXI a été utilisé :

Tableau XXI : Mode opératoire pour le dosage de l'acide urique

Tubes	Blanc	Echantillon/Standard
Echantillon/Standard	-	25 µL
Eau distillée	25 µL	-
Réactif	1000 µL	1000 µL

Les tubes ont été agités et incubés à 37 °C dans un bain - marie pendant 5 min. Les absorbances ont été lues contre le blanc dans les 60 min suivant l'incubation à 620 nm.

La concentration d'acide urique est donnée par la formule ci-dessous :

$$[\text{Acide urique}] \text{ (mg/dL)} = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times \text{Concentration}_{\text{standard}}$$

- **Dosage des ions sodium**

Principe

Le sodium réagit avec un chromogène pour produire un chromophore dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en Na⁺ dans l'échantillon.

Mode opératoire

Pour ce dosage le protocole décrit par le Kit Spectrum Diagnostic (Egypte) a été utilisé (Tableau XXII).

Tableau XXII : Protocole de dosage du sodium

Tubes	Blanc réactif	Standard / Echantillon
Réactif de travail (µL)	1000	1000
Echantillon / Standard (µL)	-	10

Les tubes ont été homogénéisés puis incubés pendant 5 min à température ambiante. Les absorbances du standard et des échantillons ont été lues contre le blanc à 630 nm.

La concentration en Na⁺ dans l'échantillon est donnée par la formule ci-dessous :

$$[\text{Na}^+] \text{ (mmol/L)} = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times \text{Concentration}_{\text{standard}}$$

- **Dosage des ions potassium**

Principe

En milieu alcalin, après déprotéinisation préalable du sérum par l'acide trichloroacétique, les ions potassium précipitent avec le tétraphénylborate de sodium pour former une émulsion proportionnelle trouble de tétraphénylborate de potassium.

Mode opératoire

Le dosage a été effectué suivant le protocole du kit Quimica Clinica Aplicada (Espagne) comme indiqué dans le Tableau XXIII.

Tableau XXIII : Protocole de dosage du potassium

Tubes	Blanc	Standard / Echantillon
Echantillon (µL)	-	100

Précipitant (µL)	-	1000
Les tubes ont été agités puis centrifugés à 2000 x g pendant 5 min. le surnageant a été séparé		
Réactif de travail (µL)	2000	2000
Standard / Surnageant (µL)	-	200
Les tubes ont été agités au vortex puis incubés pendant 5 à 10 min. L'absorbance de chaque tube a été lue contre le blanc à 580 nm au spectrophotomètre		

La concentration en ions potassium est donnée par la formule :

$$[K^+] \text{ (mmol/L)} = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times Concentration_{\text{standard}} \times 11^*$$

* Facteur donné par le kit

- **Dosage des ions chlorure**

Principe

Les ions chlorure déplacent le groupement thiocyanate du thiocyanate mercurique non ionisé pour former du chlorure mercurique et les ions thiocyanate lesquels réagissent avec les ions ferriques pour former un complexe coloré qui absorbe à 480 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de chlorure.

Mode opératoire

Le protocole de dosage décrit par le Kit Spectrum Diagnostic (Egypte) a été utilisé (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Protocole de dosage des ions Cl⁻

Tubes	Blanc réactif	Standard / Echantillon
Réactif de travail (µL)	1000	1000
Echantillon / Standard (µL)	-	10
Les tubes ont été homogénéisés puis incubés pendant 5 min à température ambiante. Les absorbances ont été lues contre le blanc réactif à 492 nm		

La concentration en Cl⁻ dans l'échantillon est donnée par la formule ci-dessous :

$$[Cl^-] \text{ (mmol/L)} = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times Concentration_{\text{standard}}$$

II.2.7.4. Evaluation de la fonction cardiaque

- **Dosage de l'activité du lactate déshydrogénase**

Principe

Le lactate déshydrogénase (LDHase) catalyse la conversion du pyruvate en L - lactate en présence du NADH qui est oxydé en NAD⁺. La vitesse de conversion du NADH en NAD⁺ détectable à 340 nm est proportionnelle à l'activité de la LDHase.

Mode opératoire

Le protocole de dosage a été donné par Hospitex diagnostic (Italie) comme indiqué dans le Tableau XXV.

Tableau XXV : Protocole de dosage de la LDHase

Tube	Test
Solution de travail	1000 (µL)
Echantillon	100 (µL)

Après homogénéisation et incubation d'une 1 min à 37 °C au bain - marie, l'absorbance initiale a été lue contre l'eau distillée à 405 nm puis renouvelée après 3 minutes.

L'activité de la LDHase a été calculée à partir de la formule :

$$\text{Activité LDHase } (\mu\text{kat/L}) = \frac{\Delta Abs}{3} \times 16030 \times 0,0167 *$$

* Facteur de conversion donné par le kit (16030x UI.L⁻¹ et 0,0167xµkat.L⁻¹)

II.2.7.5. Autres paramètres sériques

- **Dosage des ions calcium**

Principe

À pH neutre, le Ca²⁺ forme avec le métalochromogène Arsenazo III un complexe dont l'intensité de couleur est directement proportionnelle à la concentration de calcium dans l'échantillon.

Mode opératoire

Le protocole décrit par le Kit Spectrum Diagnostic (Egypte) a été utilisé (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Protocole de dosage des ions calcium

Tubes	Blanc réactif	Standard / Echantillon
Réactif de travail (µL)	1000	1000
Echantillon / Standard (µL)	-	10

Les tubes ont été homogénéisés puis incubés pendant 3 min à température ambiante.
Les absorbances du standard et des échantillons ont été lues contre le blanc à 630 nm

La concentration en Ca²⁺ dans l'échantillon est donnée par la formule ci-dessous :

$$[Ca^{2+}] \left(\frac{mg}{dL} \right) = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times Concentration_{\text{standard}}$$

- **Dosage des ions magnésium**

Principe

L'ion magnésium chélate le phophonazo III en un complexe dont l'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en magnésium. Les ions calcium sont chélatés par l'EGTA.

Mode opératoire

Le protocole décrit par le Kit Spectrum a été utilisé pour dosage (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Protocole de dosage des ions Magnésium

Tubes	Blanc réactif	Standard / Echantillon
Réactif de travail (µL)	1000	1000
Echantillon / Standard (µL)	-	10

Les tubes ont été homogénéisés puis incubés pendant 10 min à température ambiante. Les absorbances ont été lues contre le blanc réactif à 630 nm dans un délai d'une heure après la dernière incubation

La concentration en Mg^{2+} dans l'échantillon est donnée par la formule ci-dessous :

$$[Mg^{2+}] \text{ (mmol/L)} = \frac{Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{\text{standard}}} \times Concentration_{\text{standard}}$$

II.2.7.6. Évaluation du statut oxydant tissulaire

➤ **Préparation des homogénats**

Pour la réalisation des homogénats, 0,40 g de foie, de rein, du cerveau ou d'intestin ont été transférés dans un mortier dans lequel 2 mL de Tris-HCl 50 mM ont été ajoutés. Pour les homogénats du cœur (0,2 g) et de l'aorte (0,1 g), 2 mL de Mac Ewen ont été utilisés pour homogénéiser les tissus. Après broyage dans un mortier sur un bac de glace, les homogénats (20 %, 10 % ou 5 %) obtenus ont été centrifugés à 1200 tours par minute pendant 20 minutes à 4 °C. Le surnageant recueilli a été conservé en aliquotes au congélateur à une température en dessous de 0 °C, pour l'évaluation du statut oxydant.

Le Tampon Tris-HCl 50 mM, KCl 150 mM; pH 7,4 est constitué de 1,21 g de Tris base et 2,79 g de KCl dissous dans 250 mL. Le pH a été ajusté par ajout de HCl 11,8 N et le volume complété à 500 mL avec de l'eau distillée.

- **Dosage des nitrites**

La méthode utilisée a été celle décrite par Slack (1987) avec les solutions suivantes :

✓ **Solution d'acide phosphorique 2,5 %** : 2,5 mL d'acide phosphorique saturé ont été prélevés et dissous dans de l'eau distillée en qsp 100 mL.

✓ **Solution de sulfanilamide 1 % / acide phosphorique 2,5 %** : 1 g de sulfanilamide a été pesé et dissous dans 100 mL d'acide phosphorique 2,5 %.

✓ **Solution standard de nitrite de sodium (1 µM)** : 0,69 g de nitrite de sodium (NaNO₂) ont été dissous dans de l'eau distillée en qsp 10 mL de solution stock (1 mM). 20 µL de cette solution stock ont été ajustés à 20 mL avec de l'eau distillée pour avoir la concentration 1 µM.

✓ **Solution de naphthyl éthylène diamide (NED) 0,1 %** : 0,1 g de NED ont été pesés et dissous dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour 100 mL.

Principe de dosage

En présence de l' amino - 4 - bènène sulfonamide (sulfanilamide) et de dichlorure de N - (naphthyl - 1) - diamino - 1,2 - éthane (N - 1 - naphthyl éthylène diamine) en milieu acide, les nitrites subissent une réaction de diazotation. Le produit obtenu est proportionnel à la quantité de nitrite présent dans l'échantillon.

Mode opératoire

Des dilutions sériées de la solution de NaNO₂ étaient faites dans 6 tubes à essais. La plus grande concentration étant de 1 µM, les dilutions ont été réalisées au demi (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII : Mode opératoire pour le dosage et établissement de la courbe d'étalonnage pour les nitrites

Tubes	0	1	2	3	4	5	6	x
	Blanc			Etalons				Ech
Concentration de NaNO ₂ (µM)	0,000	0,0312	0,062	0,125	0,250	0,500	1,000	-
Volume de NaNO ₂ (µL)	50	50	50	50	50	50	50	-
Echantillon (µL)	-	-	-	-	-	-	-	50
Eau distillée (µL)	200	200	200	200	200	200	200	200
Sulfamide/acide phosphorique (µL)	200	200	200	200	200	200	200	200
Les tubes ont été incubés à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 5 minutes								
Solution de NED 0,1 % (µL)	200	200	200	200	200	200	200	200
Les tubes ont été incubés à l'abri de la lumière pendant 5 minutes. Les absorbances ont été lues contre le blanc à 546 nm dans les 30 minutes suivant la dernière incubation.								
Absorbances obtenues	0,000	0,093	0,170	0,357	0,771	1,634	3,470	?

NED = Naphthyléthylènediamide. Ech : échantillon

Les tubes étalons (1 à 6) ont permis de tracer la courbe d'étalonnage (Figure 20) :

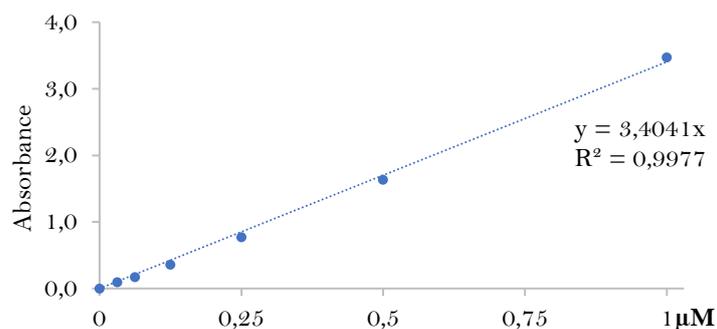


Figure 20 : Courbe d'étalonnage des nitrites

La concentration des nitrites ($\mu\text{mol/g}$ de tissu) a été déterminée à partir de l'équation de droite $Y = 3,4041X$ (Figure 20).

- **Activité de la catalase**

Les solutions utilisées sont les suivantes :

- ✓ **Solution de dichromate de potassium 5 %** : 2,5 g de dichromate de potassium ont été dissous dans 50 mL d'eau distillée.

- ✓ **Solution de peroxyde d'hydrogène (50 mM)** : 243 μL de peroxyde d'hydrogène 35 % ont été dissous dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 50 mL.

Principe de dosage

En milieu acide, le peroxyde d'hydrogène se lie au dichromate de potassium pour former un précipité bleu-vert d'acide perchromique instable qui est réduit par la chaleur en un complexe vert d'acétate chromique (Sinha, 1972). La catalase, décomposant le H_2O_2 a une activité inversement proportionnelle à la quantité de H_2O_2 restant dans le milieu.

Mode opératoire

A une solution aqueuse de dichromate de potassium 5 % a été ajouté lentement 150 mL d'acide acétique glacial (solution corrosive et toxique). Pour le dosage de la catalase tissulaire, les différents réactifs ont été mélangés comme indiqué dans le Tableau XXIX, afin d'établir la courbe d'étalonnage (Figure 21).

Tableau XXIX : Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage et de dosage de la catalase

Tubes	Etalons									Std	Blanc éch	Ech
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Échantillon (μL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	25
Tampon phosphate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	475	375
H_2O_2 50 mM (μL)	0,0	12,5	25,0	37,5	50,0	62,5	75,0	87,5	100,0	100,0	-	100,0

Les tubes ont été incubés à température ambiante pendant exactement une minute, la réaction a été arrêtée par ajout de la solution												
Dichromate / acide acétique (mL)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Les tubes ont été chauffés à 100 °C au bain - marie pendant 10 minutes (apparition de la couleur verte d'acétate chromique) et refroidis à température ambiante												
Eau distillée (µL)	500,0	487,5	475,0	462,5	450,0	437,5	425,0	412,5	400,0	400,0	-	-
H ₂ O ₂ (µmol)	0,000	0,625	1,250	1,875	2,500	3,125	3,75	4,375	5,000	5,000	?	?
L'absorbance des tubes a été lue à 570 nm												
Absorbances	0,000	0,011	0,023	0,032	0,043	0,055	0,069	0,076	0,085	0,085	?	?

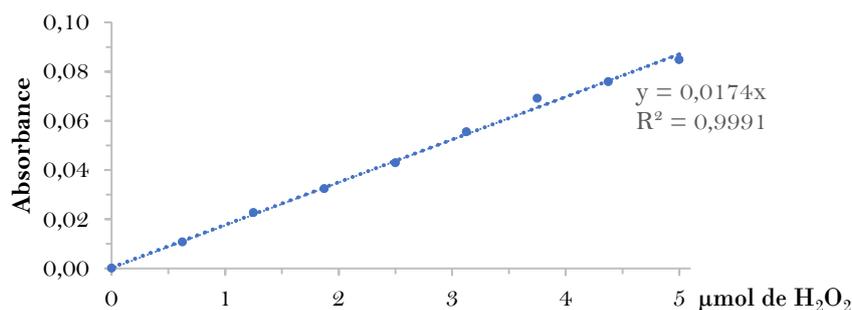


Figure 21 : Courbe d'étalonnage du peroxyde d'hydrogène

La quantité de peroxyde d'hydrogène restant dans la solution (surtout des tubes étalons) est déterminée à partir de la courbe d'étalonnage et permet de la validation de la stabilité de la solution du H₂O₂. L'activité spécifique de la catalase, exprimée en kU.g⁻¹ de tissu a été déterminée à l'aide de la formule (Hadwan, 2018; Sinha, 1972) :

$$\text{Activité de la catalase (kU/g de tissu)} = \frac{2,303}{t} \times \left[\log \frac{S^{\circ}}{S - M} \right] \times \frac{1000}{V_s} \times \frac{1}{f}$$

S[°]: absorbance du standard; *S*: absorbance du tube test; *M*: absorbance du blanc échantillon; *t*: temps de la réaction; *V_s*: volume d'homogénat., 1000/*V_s*: coefficient de dilution, *f*: facteur de dilution de l'organe.

• Dosage du glutathion réduit

Le dosage a été effectué en utilisant le réactif d'Ellman et le tampon phosphate.

✓ **Tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5)** : ce tampon a été obtenu en ajoutant 200 mL, puis goutte à goutte 80 mL de solution de phosphate monosodique à 500 mL de la solution de phosphate disodique hydraté. Ce qui a donné un volume final de 780 mL de tampon phosphate.

✓ **Réactif d'Ellman** : 4,96 mg d'acide 5,5' – dithio-bis – (2-nitrobenzoïque) (DTNB) ont été dissous dans le tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5) en quantité suffisante pour faire 250 mL.

Principe de dosage

La méthode mise au point par Ellman (1959) pour la détermination de la quantité de glutathion réduit est basée sur le fait que le DTNB réagit avec les groupements thiol du glutathion pour former un complexe de coloration jaune qui absorbe à 412 nm.

Mode opératoire

L'homogénat de chaque organe (100 µL) a été incubé à température ambiante avec 1500 µL de réactif d'Ellman. La coloration jaune développée après une heure a été lue au spectrophotomètre à 412 nm. La concentration du glutathion a été calculée à l'aide du coefficient d'extinction molaire ϵ suivant la formule :

$$[\text{GSH}](\text{mmol/g de tissu}) = \frac{\text{Abs}}{\epsilon \times \ell} \times \frac{Vt}{Ve} \times \frac{1}{f}$$

Vt : volume total du surnageant ; *Ve* : volume de l'échantillon prélevé (mL) ; *ℓ* : trajet optique (cm) ; ϵ : coefficient d'extinction molaire (13600 / mmol. cm) ; *f* : facteur de dilution de l'organe.

• Dosage de la malonyldialdéhyde

Les solutions suivantes ainsi préparées ont été utilisées :

- ✓ **Solution d'acide trichloroacétique (TCA) 20 %** : 2 g de TCA ont été pesés et dissous dans l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 10 mL.
- ✓ **Solution d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67 %** : 0,67 g de TBA ont été dissous dans 100 mL d'eau distillée.

Principe de dosage

Les aldéhydes, comme l'aldéhyde malonique (MDA), formés au cours de la peroxydation lipidique réagissent avec l'acide thiobarbiturique pour former un complexe coloré rose qui absorbe avec un maximum à 530 nm.

Mode opératoire

Le mode opératoire est celui décrit par Wilbur *et al.* (1949). Dans les tubes à essai a été introduit 500 µL de l'échantillon de chaque organe et dans le tube témoin, 250 µL de tampon Tris-HCl 50 mM, KCl 150 mM, pH 7,4. Dans chaque tube a été ajouté 250 µL de TCA 20 % et 500 µL de TBA 0,67 %. Les tubes ont été bouchés à l'aide des billes de verre et incubés pendant 10 minutes à 90 °C au bain-marie. Ils ont ensuite été refroidis à l'eau de robinet et centrifugés à 3000 tr. min⁻¹ pendant 15 minutes à température ambiante. Les surnageants ont été décantés et les densités optiques lues à 530 nm contre le blanc. La concentration en MDA a été calculée à l'aide du coefficient d'extinction molaire ϵ suivant la formule :

$$[\text{MDA}](\text{mmol} / \text{g de tissu}) = \frac{\Delta\text{Abs}}{\varepsilon \times \ell} \times \frac{Vt}{Ve} \times \frac{1}{f}$$

Vt : volume total du surnageant ; *Ve* : volume de l'échantillon prélevé (mL) ; *ℓ* : trajet optique (cm) ; *ε* : coefficient d'extinction molaire ($1,56 \times 10^5 \text{ cm}^2/\text{mmol}$) ; ΔAbs : Abs essai – Abs blanc; *f* : facteur de dilution de l'organe.

II.2.8. Analyses statistiques

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne \pm erreur standard sur la moyenne (ESM). Les aires sous la courbe (AUC) ont été automatiquement calculées et données par le programme graph pad prism. La comparaison des données pendant les phases d'induction a été faite à l'aide du test *t* de Student en utilisant le logiciel "GraphPad Prism" version 8.0.1. L'analyse des effets hypotenseurs, des tests de réactivité vasculaire et des évolutions pondérales a été faite à l'aide du test d'analyse des variances à deux voie (two - way ANOVA) suivie d'un post test (Dunnett ou Tukey, selon la comparaison). Le test d'analyse des variances à une voie (one - way ANOVA) suivie du post test de Dunnett ou de Tukey, a été utilisé pour comparer les AUC, les K_{ITT} , les masses des organes, les paramètres hémodynamiques, biochimiques, biométriques, et hématologiques. Les valeurs de probabilité $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Résultats

III.1.1. Phytochimie

Les tests phytochimiques qualitatifs de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* ont révélé la présence des alcaloïdes, terpénoïdes notamment les stéroïdes et les résines, saponines, mucilages et glycosides cardiaques, coumarines, et composés phénoliques incluant les flavonoïdes, les tannins (tannins galliques, phlobatannins), les proanthocyanidols. Les oxalates, les quinones, les bétacyanines, et les anthocyanines se sont révélés absents (Tableau XXX).

Tableau XXX : Phytochimie aqueux des écorces du tronc	Tests phytochimiques	Résultats	qualitative de l'extrait de <i>F. tessmannii</i>
	Alcaloïdes	+	
	Mucilages	+	
	Glycosides cardiaques	+	
	Stéroïdes	+	
	Résines	+	
	Polyphénols	+	
	Flavonoïdes	+	
	Tannins	+	
	Tannins galliques	+	
	Tannins catéchiques	+	
	Phlobatannis	+	
	Coumarines	+	
	Saponines	+	
	Oxalates	-	
	Quinones	-	
	Bétacyanes	-	
	Anthocyanes	-	

+ : présence; - : absence

III.1.2. Effets hypotenseur et vasorelaxant de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii*

III.1.2.1. Effets de l'administration intraveineuse de l'extrait aqueux sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque

III.1.2.1.1. Effets de différentes doses de *F. tessmannii*

La Figure 22 montre les effets aigus de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur la pression artérielle systolique (PAS) chez le rat normotendu (RNT). L'injection de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* a provoqué au bout de 5 – 15 secondes une chute immédiate et significative de la PAS de 25,90 %, 21,97 %, 25,70 %, 23,67 % et 24,36 % chez le RNT, respectivement aux doses 5, 10, 20, 30 et 40 mg.kg⁻¹ (Figure 22A).

A l'exception de la dose 5 mg.kg⁻¹ dont l'effet après 3 minutes a quasiment été similaire à celui du solvant (eau distillée, DH₂O) (Figures 22A, B), l'extrait injecté par voie intraveineuse chez le RNT a induit une baisse immédiate puis tardive de la pression artérielle.

Après une minute, l'injection de la dose de 10 mg.kg⁻¹ a provoqué une diminution de la PAS de 15,10 % ($p < 0,01$) qui est remontée ensuite rapidement pour se situer à - 4,46 % de la valeur de départ au bout 4 minutes avant de rechuter progressivement et atteindre un pic significatif (18,36 %, $p < 0,001$) après 50 minutes pour enfin revenir à une baisse de 14,35 % à la 60^{ème} minute.

La dose de 20 mg.kg⁻¹ a induit une diminution non significative de 6,21 % à la 2^{ème} minute. La PAS est progressivement remontée jusqu'à la 18^{ème} minutes environ avant de redescendre et se maintenir autour de 5 % en dessous de la valeur initiale jusqu'à la fin d'observation.

L'extrait à la dose de 30 mg.kg⁻¹ a provoqué une diminution immédiate de la PAS de 11,17 % ($p = 0,12$) 2 minutes après l'injection. La PAS est remontée ensuite rapidement puis progressivement pour s'arrêter à 7,34 % en dessous de la valeur de départ au bout de 8 minutes. Dès la 15^{ème} minute, cette dose a induit une diminution tardive et significative de la PAS qui a perduré jusqu'à la 60^{ème} minute atteignant 27,75 %.

La dose de 40 mg.kg⁻¹ a réduit la PAS de 15,98 % ($p < 0,01$) environ 2 minutes après l'injection. Après une remontée durant 3 minute jusqu'à 6,54 % en dessous de la valeur initiale, la pression a progressivement diminué pour atteindre un pic significatif (19,04 %) à la 35^{ème} minute puis s'est stabilisée autour de 14,11 % ($p < 0,05$) vers la 50^{ème} minute.

La Figure 22B révèle que l'Aire nette sous la courbe (AnUC) de l'effet induit par la dose 30 mg/kg est la plus importante, comparée aux autres doses de l'extrait de plante.

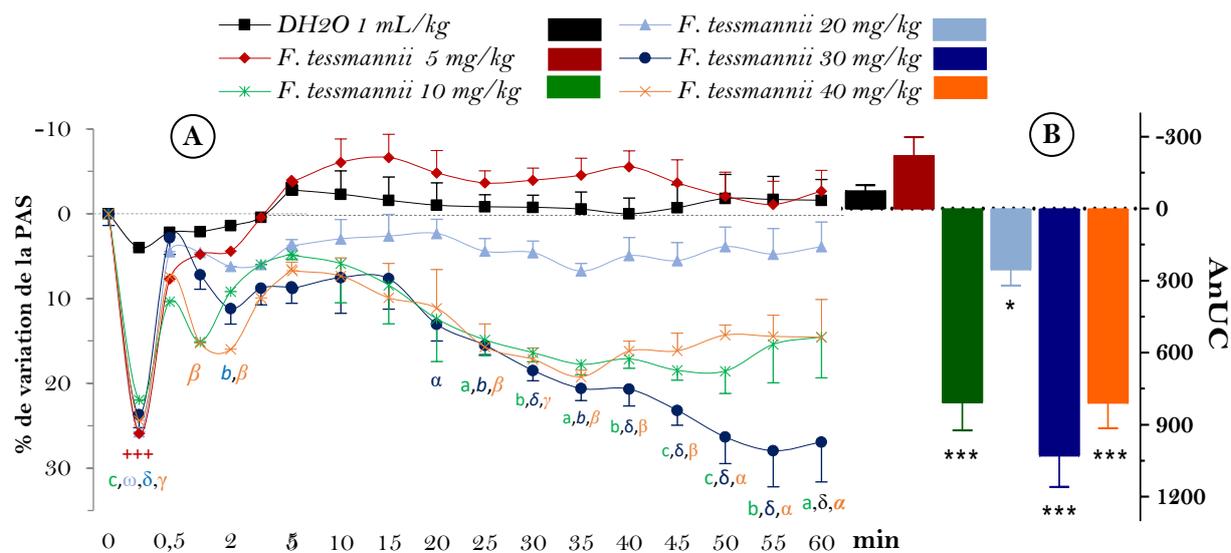


Figure 22 : Effets aigus de doses uniques de *F. tessmannii* sur la pression artérielle systolique (PAS, A) et Aire nette Sous la Courbe (AnUC, B) correspondante. Chaque point ou barre représente la moyenne \pm ESM (n = 6). +++ p < 0,001 (5 mg/kg), a,a,a p < 0,05, b,b,β p < 0,01 et c,ω,δ,γ p < 0,001. (a,b,c), (ω), (a,b,δ) et (α,β,γ) représentent les significativités respectivement pour les doses de 10, 20, 30 et 40 mg/kg par rapport à t_0 . ** p < 0,01 et *** p < 0,001 par rapport à l'eau distillée (DH₂O).

L'administration de l'extrait de plante n'a entraîné aucune modification significative de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle pulsée (PP) à toutes les doses étudiées (Figure 23).

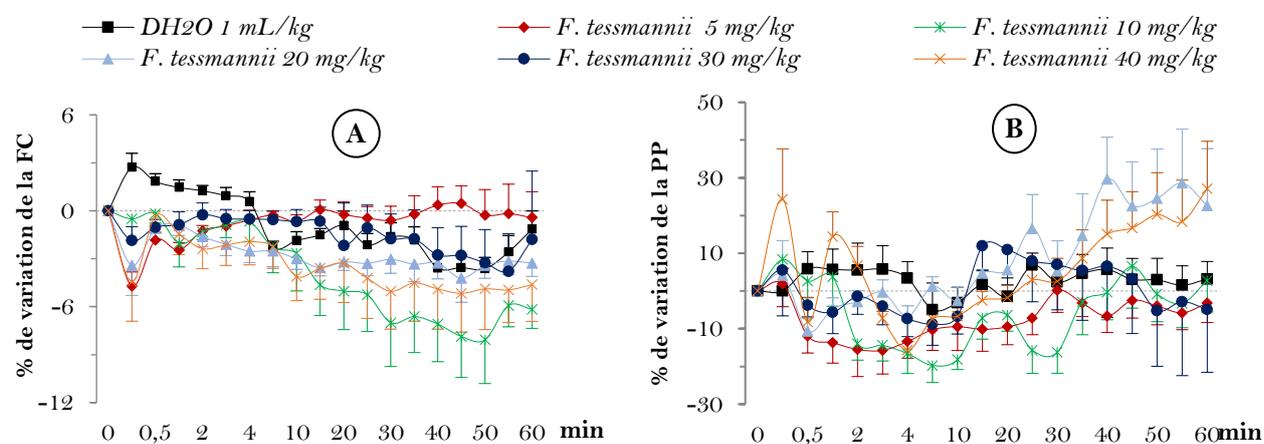


Figure 23 : Effets aigus de doses uniques de *Fagara tessmannii* sur la fréquence cardiaque (FC, A) et la pression artérielle pulsée (PP, B). Chaque point représente la moyenne \pm ESM (n = 6).

Il ressort de ces résultats que la dose 30 mg.kg⁻¹ exerce une meilleure activité hypotensive en comparaison aux autres doses étudiées. Ceci a justifié son utilisation pour l'évaluation des mécanismes d'action probables impliqués dans l'effet hypotenseur de l'extrait de plante.

III.1.2.1.2. Exploration des mécanismes responsables des effets hypotenseurs de l'extrait aqueux de *F. tessmannii*

a)-Implication des récepteurs α_2 et β - adrénergiques

La Figure 24 montre que la présence de yohimbine, antagoniste α_2 - adrénergique a significativement bloqué l'effet hypotenseur immédiat et tardif de *F. tessmannii* (Figure 24A). En présence du propranolol, bloqueur des récepteurs β - adrénergiques, l'effet hypotenseur immédiat de *F. tessmannii* (30 mg.kg⁻¹) a significativement été inhibé ($p < 0,05$). La FC a significativement augmentée ainsi que la PP (Figure 24C, D).

L'AnUC obtenue en présence du propranolol est significativement réduite ($p < 0,01$) par rapport à celle de la courbe en absence d'antagoniste (Figure 24B). De même, l'administration de yohimbine a inhibé de façon significative ($p < 0,001$) l'effet hypotenseur de l'extrait ; inhibition caractérisée par une AnUC totalement inversée (Figure 24B).

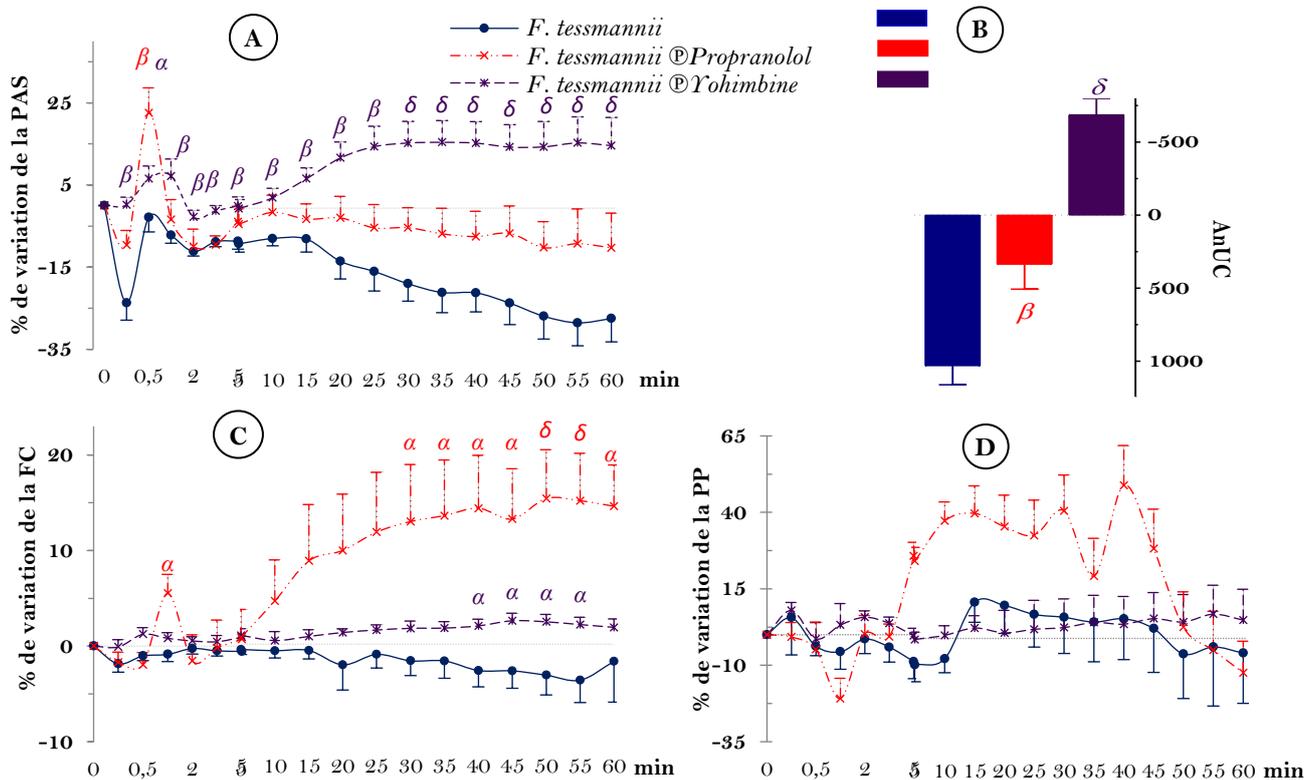


Figure 24 : Influence du propranolol et de la yohimbine sur les effets aigus de *Fagara tessmannii* (30 mg.kg⁻¹) sur la pression artérielle systolique (PAS, A) et Aire nette Sous la Courbe (AnUC, B) associée, la fréquence cardiaque (FC, C), et la pression artérielle pulsée (PP, D). Chaque point ou barre représente la moyenne \pm ESM, (n = 6). @ : en présence de, α $p < 0,05$, β $p < 0,01$, δ $p < 0,001$ par rapport à l'effet de *F. tessmannii* sans antagoniste.

b)- Effets de la réserpine et de l'atropine sur les effets hypotenseurs de *Fagara tessmannii*

Chez les rats réserpinisés, l'extrait aqueux de *F. tessmannii* a induit une augmentation significative de la PAS de 34,19 %. Ceci est un effet opposé à la chute immédiate induite par l'extrait en l'absence de prétraitement (Figure 25A). En présence d'atropine, les effets hypotenseurs immédiat et tardif de l'extrait ont été significativement ($p < 0,01$) inhibés (Figure 25A) ; ce résultat se traduit par une diminution significative ($p < 0,01$) de l'AnUC (Figure 25B). De même, il a été observée une diminution de 28,03 % ($p > 0,05$) de l'AnUC obtenue en présence de la réserpine par rapport à celle de la courbe en absence d'antagoniste (Figure 25B).

Chez ces rats réserpinisés, l'extrait de plante a induit une augmentation de la FC pendant toute la durée d'observation (Figure 25C) comparé à la FC en présence de l'extrait seul (Figure 25D). L'extrait de plante (30 mg.kg^{-1}) n'a induit aucune modification significative de la FC et de la PP en présence de l'atropine (Figure 25C, D).

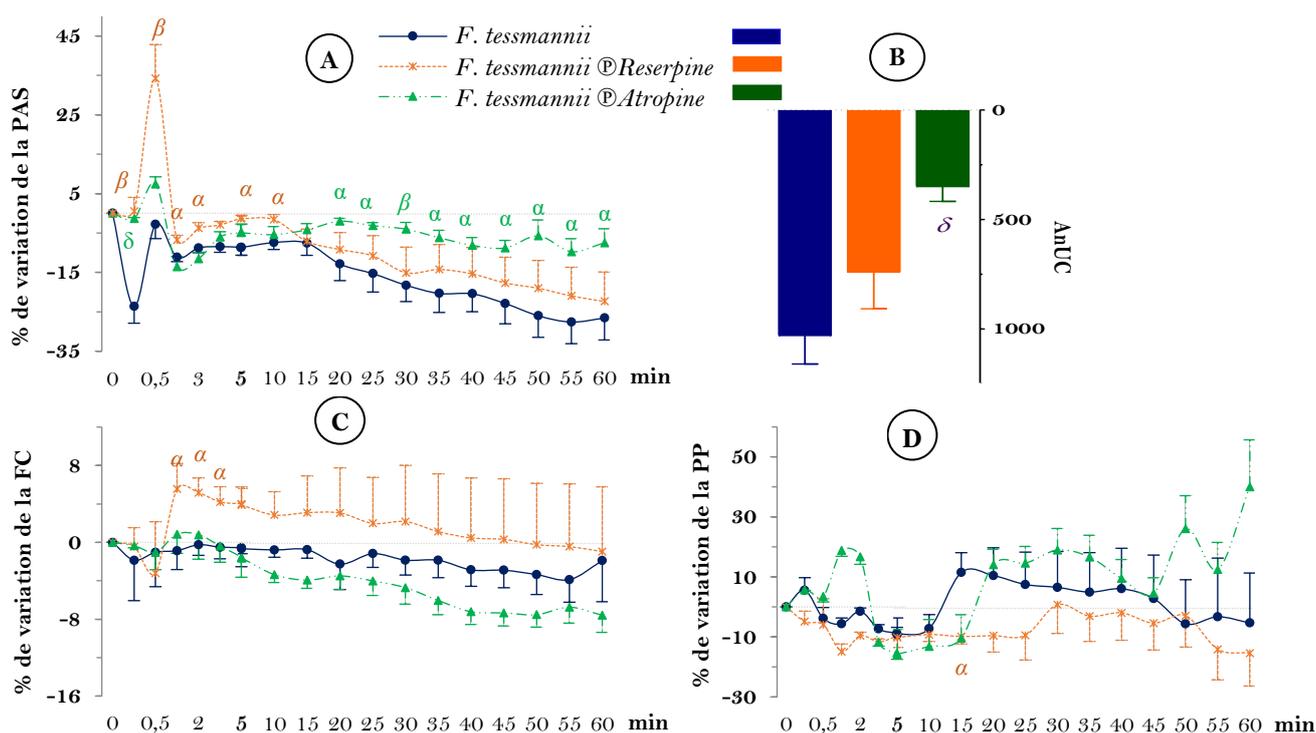


Figure 25 : Influence de la réserpine ou de l'atropine sur les effets aigus de *Fagara tessmannii* (30 mg.kg^{-1}) sur la pression artérielle systolique (PAS, A) et Aire nette Sous la courbe (AnUC, B) associée, la fréquence cardiaque (FC, C) et la pression artérielle pulsée (PP, D). Chaque point ou barre représente la moyenne \pm ESM ($n = 6$). \otimes : en présence de. α $p < 0,05$, β $p < 0,01$, δ $p < 0,001$: différences significatives par rapport à *F. tessmannii* sans antagoniste.

c)- Effets de l'indométacine et du L – NAME sur la variation de la pression artérielle induite par *F. tessmannii*

La présence du L – NAME a significativement ($p < 0,01$) réduit les effets hypotenseurs immédiat de l'extrait (Figure 26A). L'activité hypotensive tardive de l'extrait a été totalement inversée par le prétraitement au L – NAME. L'AnUC en présence du L – NAME a significativement ($p < 0,001$) diminuée par rapport à celle de l'extrait seul de 63,91 % (Figure 26B).

Le prétraitement des rats à l'indométacine a entraîné une diminution ($p > 0,05$) de l'effet hypotenseur tardif de l'extrait à partir de la 20^{ème} minute.

En présence de ces antagonistes, il n'a pas été observé de variation significative de la FC et de la PP (Figure 26C, D).

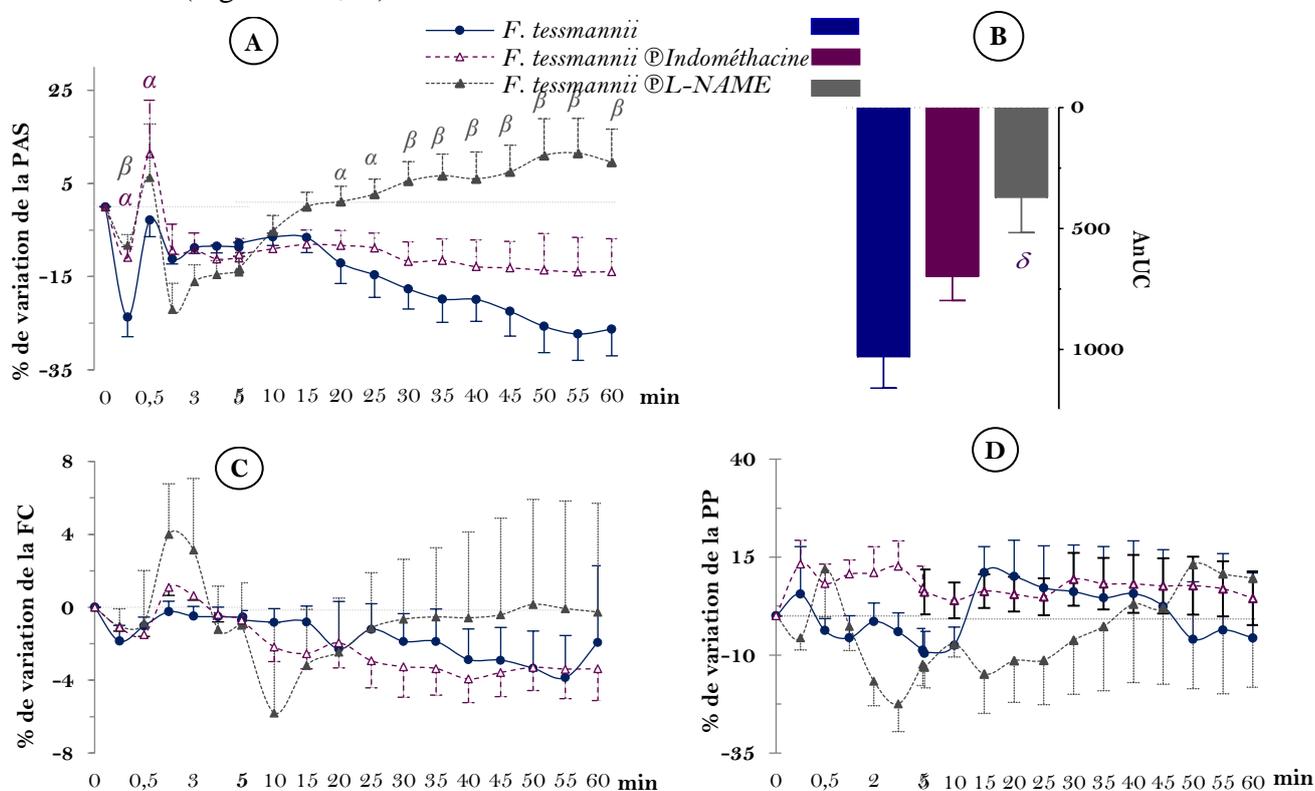


Figure 26 : Impact du L – NAME ou de l'indométacine sur les effets aigus de *Fagara tessmannii* (30 mg.kg⁻¹) sur la pression artérielle systolique (PAS, A) et Aire nette Sous la courbe (AnUC, B) correspondre, la fréquence cardiaque (FC, C), et la pression artérielle pulsée (PP, D). Chaque point ou barre représente la moyenne \pm ESM, (n = 6). Ⓢ : en présence de. α $p < 0,05$, β $p < 0,01$, δ $p < 0,001$: différences significatives par rapport à *F. tessmannii* sans antagoniste.

III.1.2.2. Effets vasorelaxants de l'extrait aqueux de *F. tessmannii*

III.1.2.2.1. Effets vasorelaxants de *F. tessmannii* sur les anneaux d'aorte précontractés à la phényléphrine

L'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii* a induit une relaxation concentration - dépendante sur les anneaux d'aorte intacts précontractés à la phényléphrine (Phe) (Figure 27). L'effet relaxant maximal (Rmax) était de $58,23 \pm 3,15$ % à la concentration de $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ d'extrait avec pour concentration nécessaire pour produire la moitié de la relaxation maximale (EC_{50}) de $8,18 \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. La Figure 27 montre que, le retrait de l'endothélium a provoqué une diminution significative ($p < 0,001$) de la vasorelaxation induite par *F. tessmannii* sur les vaisseaux précontractés avec la Phe. Les Rmax (Figure 27A) et l'effet global (ou Aire Sous la Courbe (AUC), Figure 27B) sont respectivement passés de $58,23 \pm 3,15$ % et $129,60 \pm 11,32$ sur les anneaux d'aorte intacts à $15,64 \pm 1,41$ % et $22,53 \pm 3,36$ ($p < 0,001$) sur les anneaux dénudés.

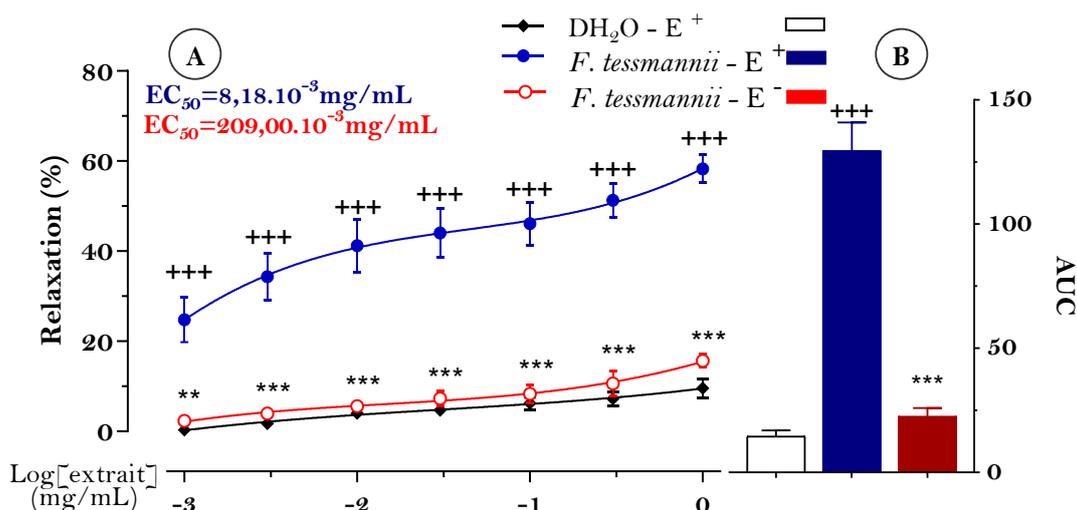


Figure 27 : Effets cumulatifs de *F. tessmannii* (10^{-3} - 10^0 mg/mL) sur les anneaux d'aorte avec endothélium (E⁺) et sans endothélium (E⁻) précontractés avec la Phe (10^{-6} M) (A) et Aire Sous la Courbe (AUC, B) correspondante. Les points et barres sont présentés sous forme de moyenne \pm ESM ($n = 5 - 10$). EC_{50} : concentration nécessaire pour produire la moitié de la relaxation maximale. *** $p < 0,001$ vs. eau distillée (DH₂O) - E⁺; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. *F. tessmannii*-E⁺.

III.1.2.2.2. Effets vasorelaxants de l'extrait en présence des substances pharmacologiques

a)- Effets de l'atropine sur la vasorelaxation induite par l'extrait de plante

L'effet vasorelaxant de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* a significativement été inhibé en présence de l'atropine (10^{-5} M). La Rmax et l'AUC sont respectivement passés de

58,23 ± 3,15 % et de 129,60 ± 11,32 en l'absence d'atropine à 37,07 ± 4,24 % ($p < 0,001$) et 68,20 ± 8,91 ($p < 0,01$) en présence d'atropine (Figure 28B).

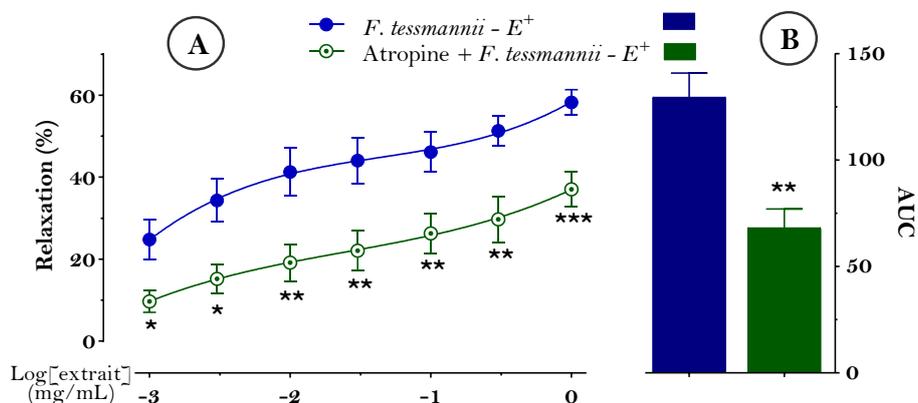


Figure 28 : Effets de l'atropine (10^{-5} M) (A) sur l'effet vasorelaxant induit par *F. tessmannii* (10^{-3} - 10^0 mg/mL) sur anneaux d'aorte avec endothélium (E⁺) précontractés à la Phe (10^{-6} M) et Aire sous la courbe (AUC, B) correspondante. Chaque point ou barre représente la moyenne ± ESM (n = 6 - 10). * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: différences significatives par rapport à l'effet de *F. tessmannii* sans antagoniste.

b)- Effets de l'indométacine, du L - NAME, et du bleu de méthylène

Comme présenté sur la Figure 29A, les réponses vasorelaxantes induites par l'extrait de *F. tessmannii* sur anneaux d'aorte intacte étaient similaires en l'absence ainsi qu'en présence d'indométacine (10^{-5} M).

Le prétraitement des anneaux d'aorte avec le L - NAME (10^{-4} M) Figure 29B) ou le bleu de méthylène (BM) ; Figure 29C) a induit une diminution significative de la vasorelaxation induite par l'extrait aqueux de *F. tessmannii*. En présence du L - NAME ou du BM, les AUC étaient respectivement de $87,85 \pm 12,34$ % ($p < 0,05$) et de $43,45 \pm 5,85$ % ($p < 0,01$) contre $129,60 \pm 11,32$ % sur les anneaux d'aorte en absence d'antagoniste (Figure 29D). L'inhibition induite par le BM est significativement ($p < 0,001$) supérieure à celle du L - NAME (Figure 29D). L'EC₅₀ est passé de $8,18.10^{-3}$ mg.mL⁻¹ en absence d'antagoniste à $58,99.10^{-3}$ mg.mL⁻¹ en présence du L - NAME et à $127,90$ mg.mL⁻¹ en présence du BM.

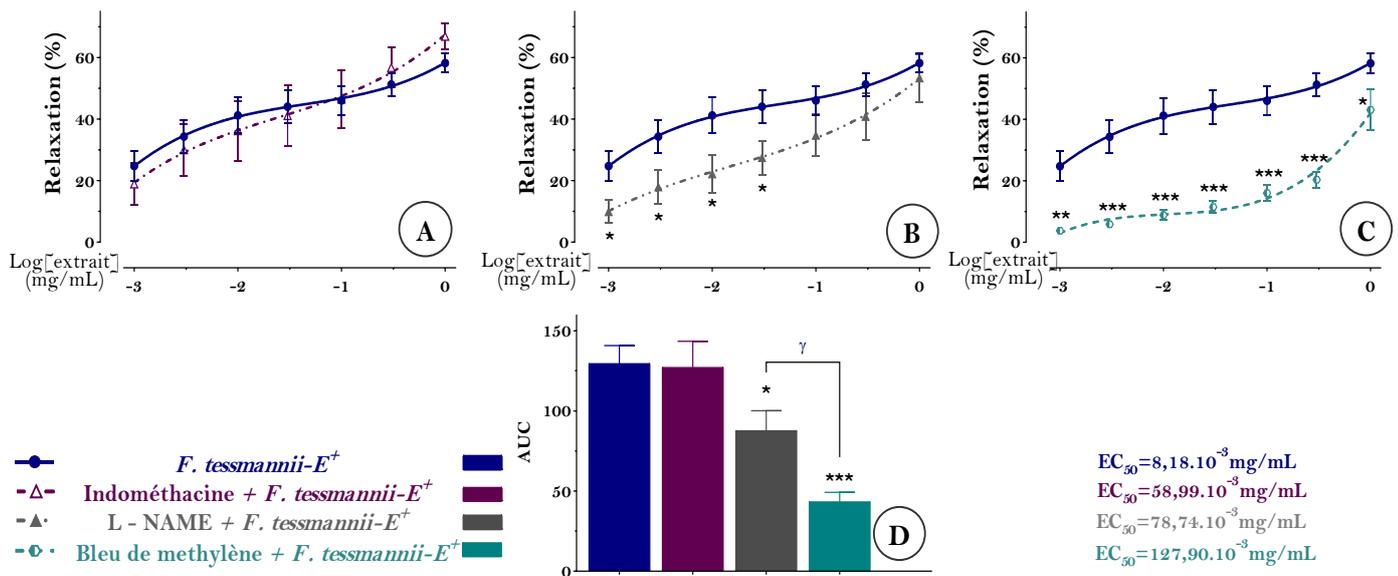


Figure 29 : Effets de l'indométacine (10^{-5} M) (A), du L - NAME (10^{-4} M) (B), et du bleu de méthylène (10^{-5} M) (C) sur l'effet vasorelaxant induit par *F. tessmannii* (10^{-3} - 10^0 mg/mL) sur anneaux d'aorte avec endothélium (E⁺) précontractés à la Phe (10^{-6} M) et Aire sous la courbe (AUC, D) correspondante. Les points et barres sont exprimées en moyenne \pm ESM (n = 6 - 10). * p < 0,05, ** p < 0,01 et *** p < 0,001 : différences significatives par rapport à l'effet de *F. tessmannii* sans antagoniste ; γ p < 0,001.

III.1.3. Effets préventifs de l'extrait aqueux du tronc de *F. tessmannii* chez les rats soumis au L - NAME

III.1.3.1. Effets préventifs de *F. tessmannii* sur l'évolution pondérale et la masse relative de quelques organes

Pendant la phase expérimentale de cette étude, les rats témoins ont présenté un gain pondéral croissant, atteignant $14,87 \pm 3,92$ % du poids initial au terme des 20 jours de traitement. L'injection intrapéritonéale du L - NAME ($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) aux rats a induit à la fin de l'expérience, un retard de croissance de 18,22 % (p < 0,001) par rapport au groupe témoin (Figure 30). L'administration concomitante de *F. tessmannii* aux doses de 100 ou 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ou du captopril ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) a significativement empêché la perte de poids induite par le L - NAME.

Aucune différence significative n'a été observée entre les masses relatives du cœur, du foie et du rein des rats témoins, hypertendus et traités avec l'extrait de plante (Tableau XXXI).

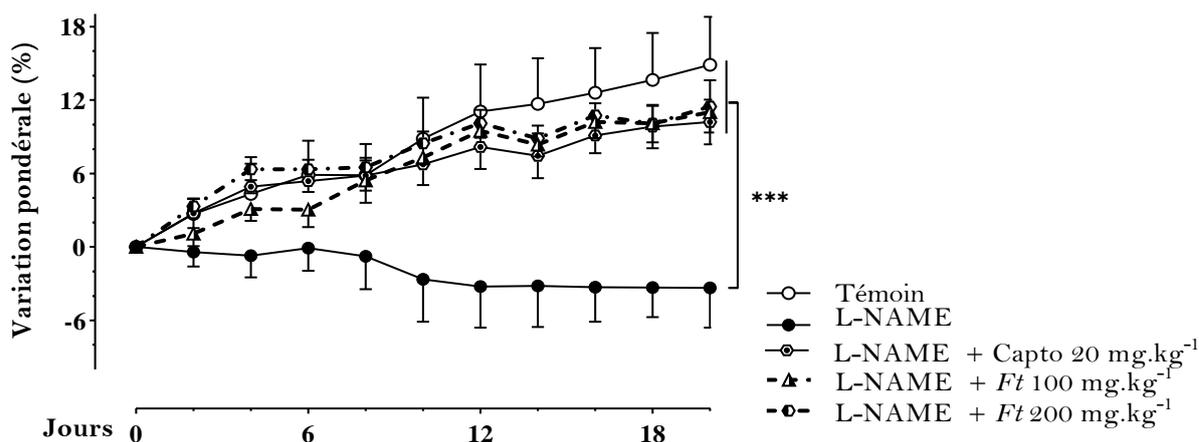


Figure 30 : Effet protecteur de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* (*Ft*) sur la perte pondérale induite par le L - NAME. Chaque point représente la moyenne \pm ESM, n = 5. *** p < 0,001 : comparés au groupe Témoin.

Tableau XXXI : Effets de *F. tessmannii* sur les masses relatives cardiaque, hépatique et rénale des rats traités au L-NAME

Masses des organes (%)	Témoin		L - NAME		
	DH ₂ O	DH ₂ O	Captopril (20 mg.kg ⁻¹)	<i>F. tessmannii</i> (100 mg.kg ⁻¹)	<i>F. tessmannii</i> (200 mg.kg ⁻¹)
Cœur	3,02 \pm 0,10	3,15 \pm 0,07	2,78 \pm 0,12*	3,02 \pm 0,12	3,10 \pm 0,09
Foie	27,83 \pm 1,16	25,66 \pm 1,12	24,25 \pm 0,37 ⁺	28,19 \pm 1,65	26,13 \pm 1,71
Rein	5,50 \pm 0,31	5,88 \pm 0,18	5,25 \pm 0,21	5,70 \pm 0,24	5,60 \pm 0,20

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne \pm ESM, n = 5. ⁺p < 0,05 : différence significative par rapport aux témoins ; * p < 0,05 : différence significative par rapport aux hypertendus.

III.1.3.2. Effets de *F. tessmannii* sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez les rats soumis au L - NAME

La Figure 31 résume les effets de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur les paramètres hémodynamiques. L'administration de L - NAME a entraîné une hypertension artérielle chez le rat. La PAS est passée de 100,85 \pm 7,30 mmHg chez les rats du groupe témoin à 188,65 \pm 5,57 mmHg chez les rats soumis au L - NAME (p < 0,001) ; et la PAD de 73,84 \pm 10,18 mmHg chez les rats du groupe témoin à 159,81 \pm 6,22 mmHg chez les rats soumis au L - NAME (p < 0,001). Une augmentation de la pression pulsée (PP) (24,46 % ; p > 0,05) et de la fréquence cardiaque (13,17 %, p < 0,01) a été observée chez les rats traités au L - NAME en comparaison aux rats témoins. Le traitement par *F. tessmannii* (100 ou 200 mg.kg⁻¹) a prévenu de manière significative l'augmentation de la PAS à plus de 85 % (p < 0,001) et de la PAD à plus de 75 % (p < 0,001) conservant ainsi des valeurs proches de celles des RNT. Contrairement au captopril (20 mg.kg⁻¹), l'extrait (100 ou 200 mg.kg⁻¹) a inhibé (p < 0,05) l'augmentation de la fréquence cardiaque induite par le L - NAME. Par rapport aux

rats témoins, l'extrait a abaissé la PP de 26,81 % ($p < 0,01$) et de 21,41 % ($p < 0,01$), respectivement aux doses de 100 et de 200 mg.kg⁻¹.

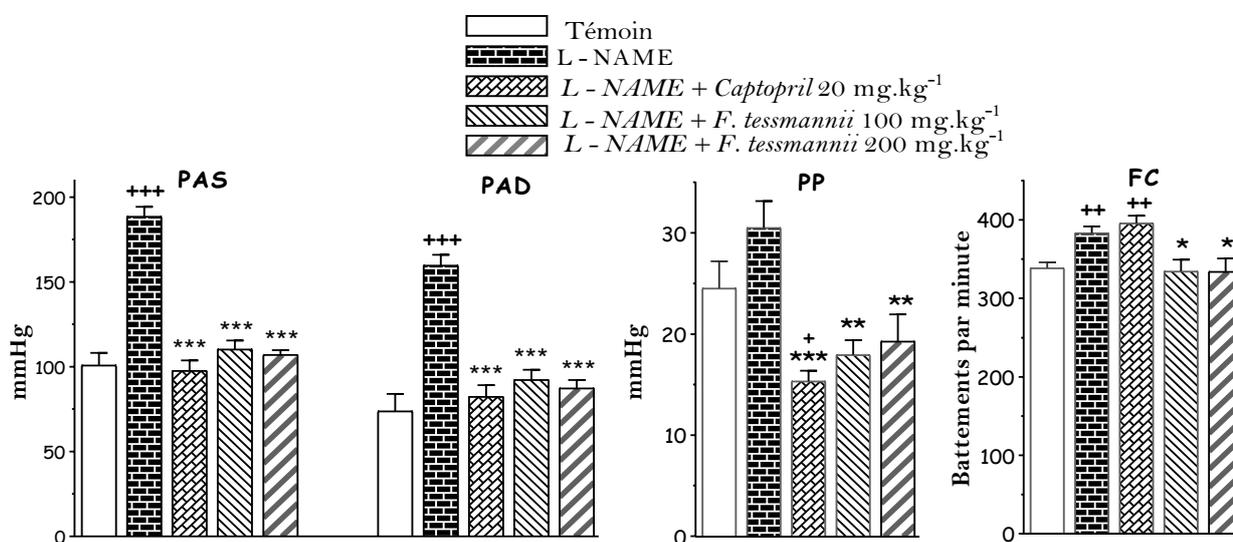


Figure 31 : Effets préventifs de *F. tessmannii* sur la pression artérielle systolique (PAS, A), la pression artérielle diastolique (PAD), la pression artérielle pulsée (PP), et la fréquence cardiaque (FC) des rats soumis au L - NAME. Les barres représentent les moyennes \pm ESM, n = 5. + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$ et +++ $p < 0,001$: significativités par rapport au groupe Témoign ; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: comparés au groupe L - NAME.

III.1.3.3. Effets préventifs de *F. tessmannii* sur le profil lipidique chez les rats soumis au L - NAME

L'administration quotidienne de L - NAME pendant 21 jours a induit une diminution significative des graisses viscérales (44,04 % ; $p < 0,05$) et de triglycérides (41,56 % ; $p < 0,001$) comparativement aux rats témoins. Une augmentation du cholestérol total ($p > 0,05$), de l'indice athérogène ($p < 0,001$) et du risque coronarien ($p < 0,001$) a également été observée (Figure 32) en comparaison des rats normaux. Le traitement concomitant avec l'extrait de *F. tessmannii* a empêché la diminution des graisses induite par le L - NAME et augmenté le taux des triglycérides de 41,17 % et de 52,46 % respectivement pour les doses 100 et 200 mg.kg⁻¹. Par rapport aux témoins négatifs. L'extrait de *F. tessmannii* a contrecarré l'augmentation du cholestérol total. L'extrait tout comme le captopril a significativement ($p < 0,001$), empêché l'augmentation du risque coronarien et de l'indice athérogène liée à l'administration de L - NAME.

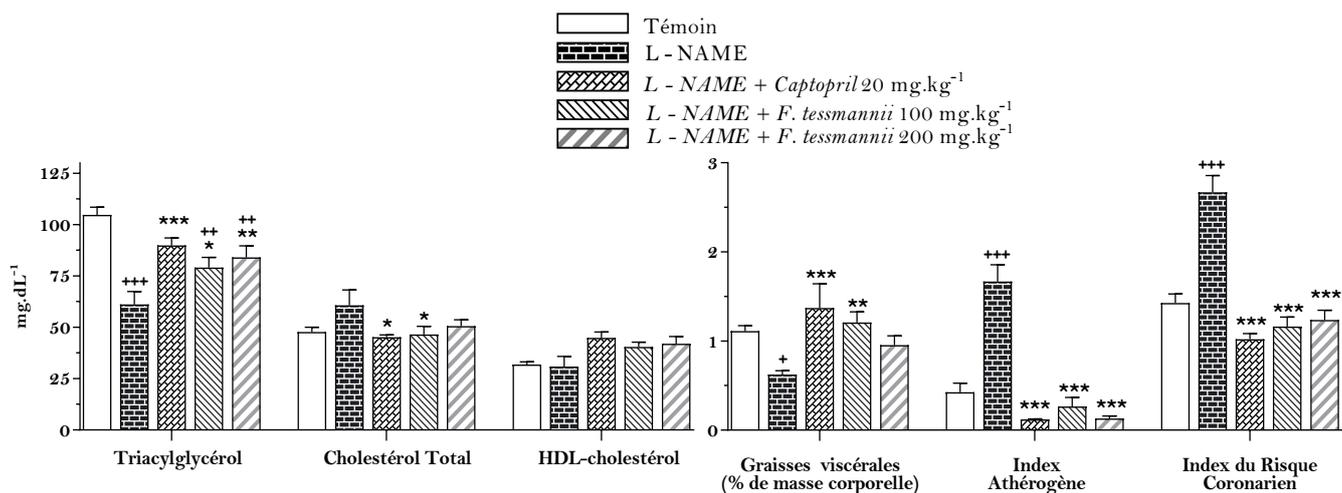


Figure 32 : Effets préventifs de *F. tessmannii* sur le profil lipidique. Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n = 5. + p < 0,05, ++ p < 0,01 et +++ p < 0,001 : significativités par rapport au groupe Témoins ; * p < 0,05, ** p < 0,01 et *** p < 0,001 différence significative par rapport au groupe L - NAME.

III.1.3.4. Effets protecteurs de l'extrait de *F. tessmannii* sur quelques marqueurs biochimiques sériques des fonctions hépatique, rénale et cardiaque dans l'hypertension artérielle induite par le L - NAME

Les fonctions rénale, hépatique et cardiaque ont été évaluées par le dosage sérique de quelques marqueurs consignés dans le Tableau XXXII. Il en ressort que les rats recevant uniquement du L - NAME ont présenté une augmentation significative des taux sériques de protéines (45,35 % ; p < 0,001), d'albumine (78,10 % ; p < 0,001) et de créatinine (24,65 % ; p < 0,01) par rapport aux rats témoins. L'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* ou le captopril, administrés concomitamment avec le L - NAME a significativement (p < 0,001) empêché ces augmentations sériques des protéines totales, d'albumine, et de créatinine.

Il a également été observée au niveau sérique une modification des activités enzymatiques chez les rats soumis uniquement au L - NAME par rapport aux rats témoins. Il a été noté une élévation significative des activités de la γ - glutamyl transpeptidase (62,82 % ; p < 0,05), et de la phosphatase alcaline (86,36 % ; p < 0,01) par rapport aux rats recevant la solution saline (témoins). Les activités de la lactate déshydrogénase et de l'alanine transférase (ALAT) sont passées de $524,6 \pm 104,7$ U.L⁻¹ et de $15,71 \pm 5,70$ U.L⁻¹ chez le témoin normal à $1893,0 \pm 162,1$ U.L⁻¹ et $36,34 \pm 6,04$ U.L⁻¹ chez les animaux soumis au L - NAME. Un traitement simultané avec l'extrait aqueux de *F. tessmannii* aux doses de 100 ou de 200 mg.kg⁻¹ a atténué l'augmentation de l'activité de la lactate déshydrogénase de 56,78 % (p < 0,01) et de 55,98 % (p < 0,05) et de l'ALAT de 60,11 % (p < 0,01) et de 85,36 % (p < 0,05) respectivement par rapport au témoin négatif. L'administration de *F. tessmannii* (100 ou de

200 mg.kg⁻¹) a significativement inhibé (p < 0,01) les hausses des γ - glutamyl transpeptidase et de phosphatase alcaline.

Le traitement par le L - NAME a entraîné une augmentation de la natrémie de 13,40 % (p > 0,05) que seul le captopril, administré dans les mêmes conditions que l'extrait a prévenu de façon significative (p < 0,05).

Tableau XXXII : Effets préventifs de *F. tessmannii* sur les marqueurs sériques des fonctions hépatique, rénale et cardiaque

Paramètres	Témoin		L - NAME		
	DH ₂ O	DH ₂ O	Captopril (20 mg.kg ⁻¹)	<i>F. tessmannii</i> (100 mg.kg ⁻¹)	<i>F. tessmannii</i> (200 mg.kg ⁻¹)
Concentrations					
Protéines (mg.mL ⁻¹)	62,38± 5,17	90,67± 7,01 ⁺⁺⁺	44,63± 1,66 ^{***}	42,05± 2,90 ^{***}	43,49± 1,60 ^{***}
Albumine (mg.mL ⁻¹)	35,89± 3,79	63,92± 8,36 ⁺⁺⁺	32,48± 0,54 ^{***}	28,91± 1,13 ^{***}	26,97± 0,50 ^{***}
Créatinine (μM)	152,33± 5,99	189,82± 9,47 ⁺⁺	132,43± 2,75 ^{***}	117,29± 4,48 ^{***}	113,21± 6,09 ^{***}
K ⁺ (mM)	5,62± 0,18	5,46± 0,65	5,98± 0,47	5,37± 0,58	5,87± 0,67
Na ⁺ (mM)	97,00± 5,76	110,00± 0,67	92,05± 5,25 [*]	118,80± 6,38 ⁺	112,70± 2,90
Activités (U.L⁻¹)					
Lactate Déshydrogénase	524,6± 104,7	1893,0± 162,1 ⁺⁺⁺	1215,1± 131,6 ⁺	1116,0± 117,6 ^{**}	1127,0± 232,4 [*]
Aspartate aminotransférase	32,82± 2,74	36,42± 3,55	27,11± 4,29	25,21± 2,15	30,88± 3,19
Alanine aminotransférase	15,71± 5,70	36,34± 6,04 ⁺	21,40± 1,76 [*]	23,94± 0,76 ^{**}	18,73± 1,90 [*]
γ-Glutamyl transpeptidase	1,56± 0,18	2,54± 0,28 ⁺	1,14± 0,23 ^{**}	1,27± 0,26 ^{**}	1,48± 0,08 [*]
Phosphatase alcaline	19,50± 3,46	36,34± 2,81 ⁺⁺	18,38± 4,38 ^{**}	14,54± 1,23 ^{**}	17,77± 2,76 ^{**}

Chaque valeur est exprimée sous forme de moyenne ± ESM, n = 5. ⁺ p < 0,05, ⁺⁺ p < 0,01 et ⁺⁺⁺ p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe Témoin ; * p < 0,05, ** p < 0,01 et *** p < 0,001 : différences significatives par rapport par aux rats recevant uniquement du L - NAME.

III.1.3.5. Effets préventifs de l'extrait de *Fagara tessmannii* sur le statut oxydant tissulaire

La Figure 33 montre que le L - NAME a entraîné, chez les rats normaux une diminution significative des quantités de protéines (p < 0,01) et de l'activité de la catalase (p < 0,01) dans l'aorte, de nitrites (p < 0,01) et de glutathion réduit (p < 0,05) dans l'aorte et le cœur. Une augmentation significative du taux de MDA a également été observée dans le cœur (p < 0,05). L'administration de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Fagara tessmannii* a significativement atténué la diminution des nitrites, de l'activité de la catalase et du taux de glutathion réduit induite par le L-NAME. Par rapport au témoin négatif, la dose de 200 mg.kg⁻¹ a induit une hausse du taux de nitrites de 81,14 %, de GSH de 29,47 % et de l'activité de la catalase de 184,57 % dans l'aorte. Dans le cœur, l'activité de la catalase a été augmentée par l'extrait aux deux doses étudiées par rapport aux témoins normal et L-NAME. L'extrait de plante a empêché la légère hausse du taux de MDA observée dans l'aorte et le cœur.

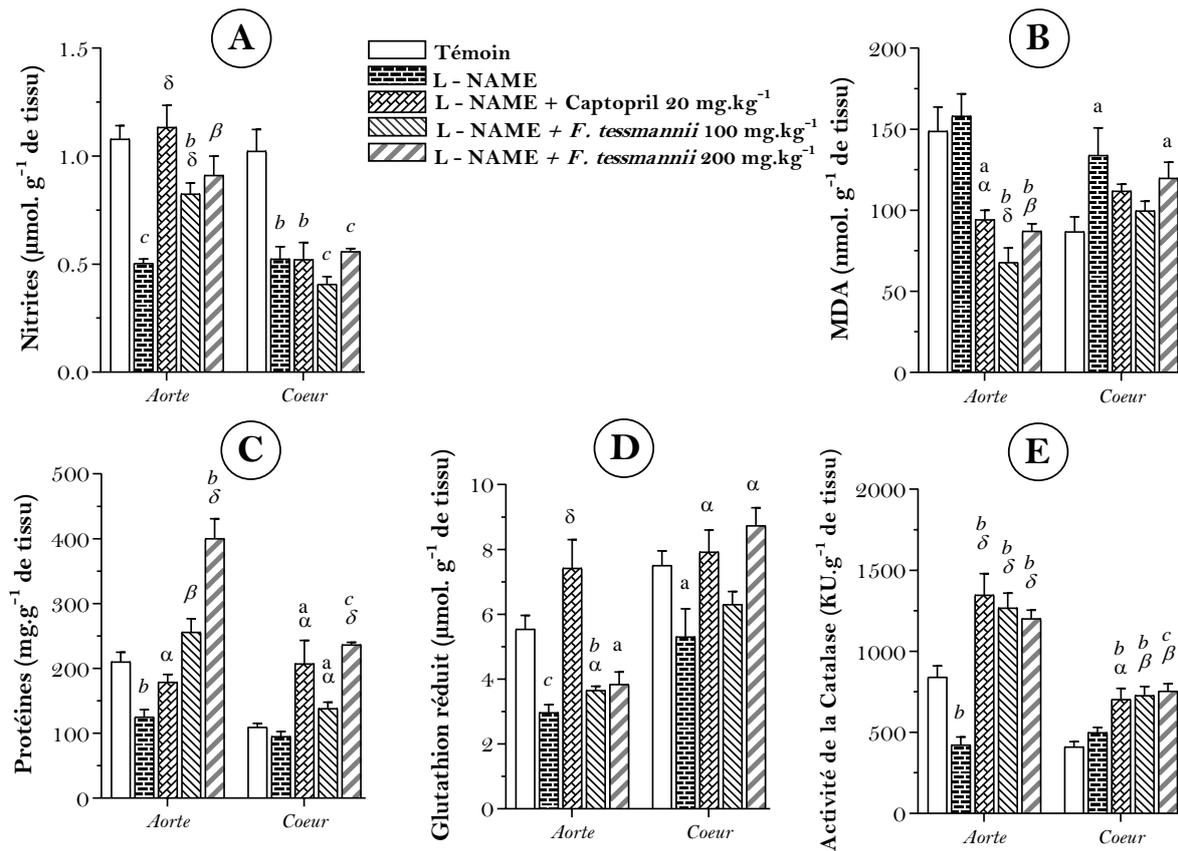


Figure 33 : Effets préventifs de *Fagara tessmannii* sur les taux de nitrites (A), de malonedialdéhyde (MDA, B), de protéines (C), de glutathion réduit (D) et l'activité de la catalase (E) chez les rats traités au L-NAME. Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n = 5$. $^a p < 0,05$, $^b p < 0,01$ et $^c p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe Témoin ; $^a p < 0,05$, $^b p < 0,01$ et $^c p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats recevant uniquement du L - NAME.

III.1.3.6. Effets préventifs de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur la microarchitecture et l'histomorphométrie de l'aorte et vaisseaux coronaires des rats traités au L - NAME

La Figure 34 présente les effets de l'extrait de *F. tessmannii* sur la microarchitecture (A, B, C, D, E) et l'histomorphométrie (F) de l'aorte. L'analyse histomorphométrique de l'aorte permet de voir que le traitement avec le L - NAME a induit un épaissement de la média ($p < 0,001$; Figure 34B, F) par rapport au groupe Témoin (Figure 34A, F). L'extrait (100 et 200 mg.kg^{-1}) tout comme le captopril (20 mg.kg^{-1}) a minimisé ($p < 0,001$) l'épaississement de la media (Figure 34A, F). Les vaisseaux coronaires des rats du groupe Témoin présentent une architecture normale caractérisée par des parois bien définies et une absence de congestion vasculaire (Figure 34G, g) tandis celles des rats rendus hypertendus au L - NAME présentent des congestions vasculaires et une accumulation de collagène aussi bien autour des vaisseaux que dans l'adventice. De plus, ce collagène s'infiltré à la fois dans la média et l'intima (Figure 34H). L'administration de l'extrait de *F. tessmannii* a modéré la congestion vasculaire et a empêché l'accumulation excessive de collagène autour et à l'intérieur des artères coronaires (Figure 34J, K).

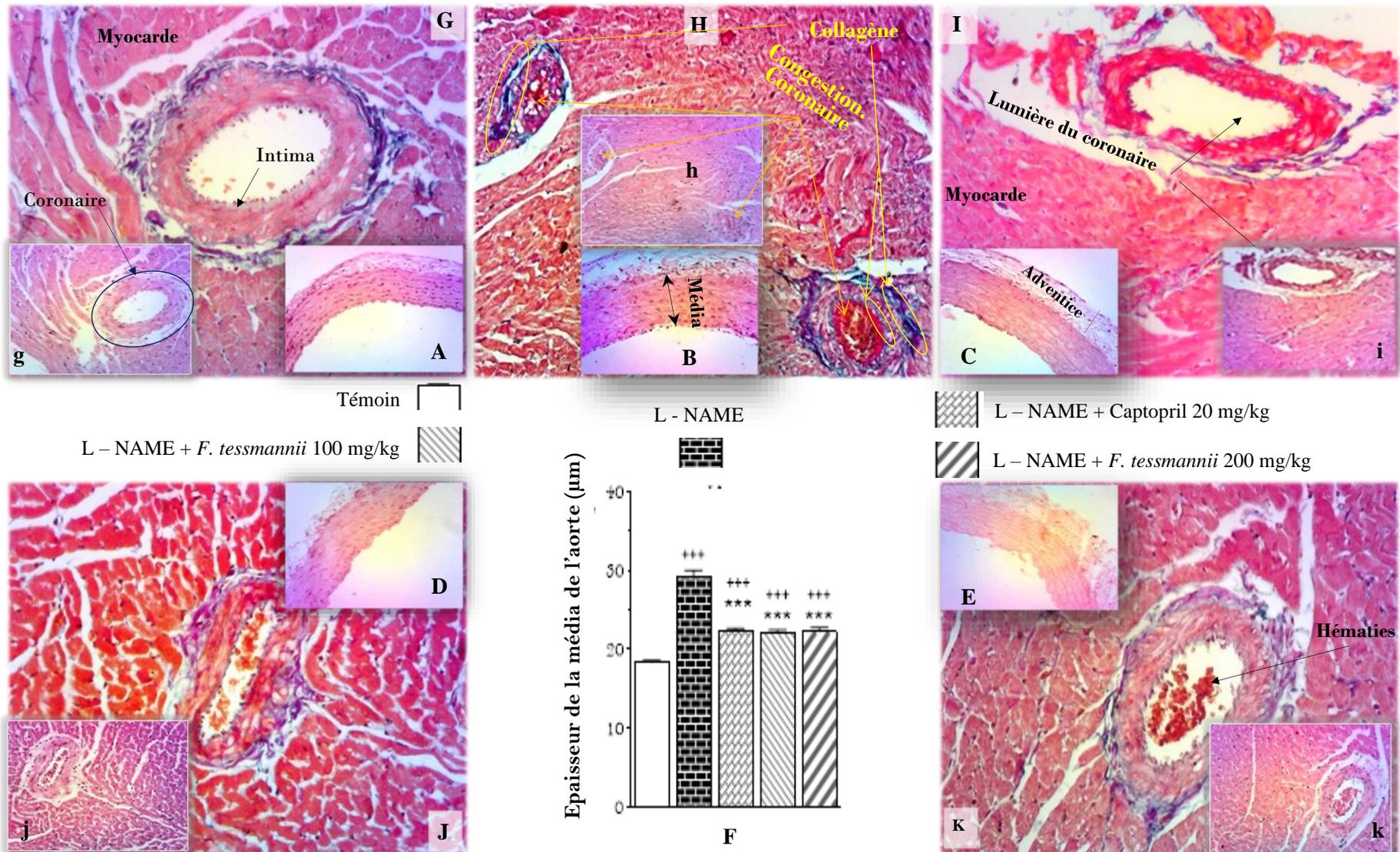


Figure 34 : Effets préventifs de *F. tessmannii* sur l'épaisseur de la média (F) aortique (A, B, C, D, E) et la fibrose des artères coronaires (G, H, I, J, K, g, h, i, j, k). Coloration à l'Hématoxyline et éosine (A, B, C, D, E, g, h, i, j, k) et au bleu d'aniline / fuchsine acide / orange G (AFOG) - trichrome (G, H, I, J, K) (Grossissement : 100X) Les barres représentent la moyennes \pm ESM, n = 9 - 15. $+++ p < 0,001$ vs. groupe Témoin ; $*** p < 0,001$ vs. groupe L - NAME).

III.1.3.7. Effets préventifs de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur l'histologie du coeur des rats traités au L – NAME

Un examen histopathologique du cœur a été réalisé grâce aux colorations à la H & E et au AFOG - Trichrome (Figure 35). L'observation des coupes a révélé une inflammation marquée par l'infiltration leucocytaires (Figure 35B) et la présence accrue de collagène (Figure 35G) chez les rats rendus hypertendus par rapport aux rats témoins normaux. La structure histologique du cœur des rats traités simultanément au L – NAME et à l'extrait de *F. tessmannii* (Figure 35D, E, I, J) est comparable à celle des rats témoins qui ont reçu la solution saline (NaCl 9 ‰).

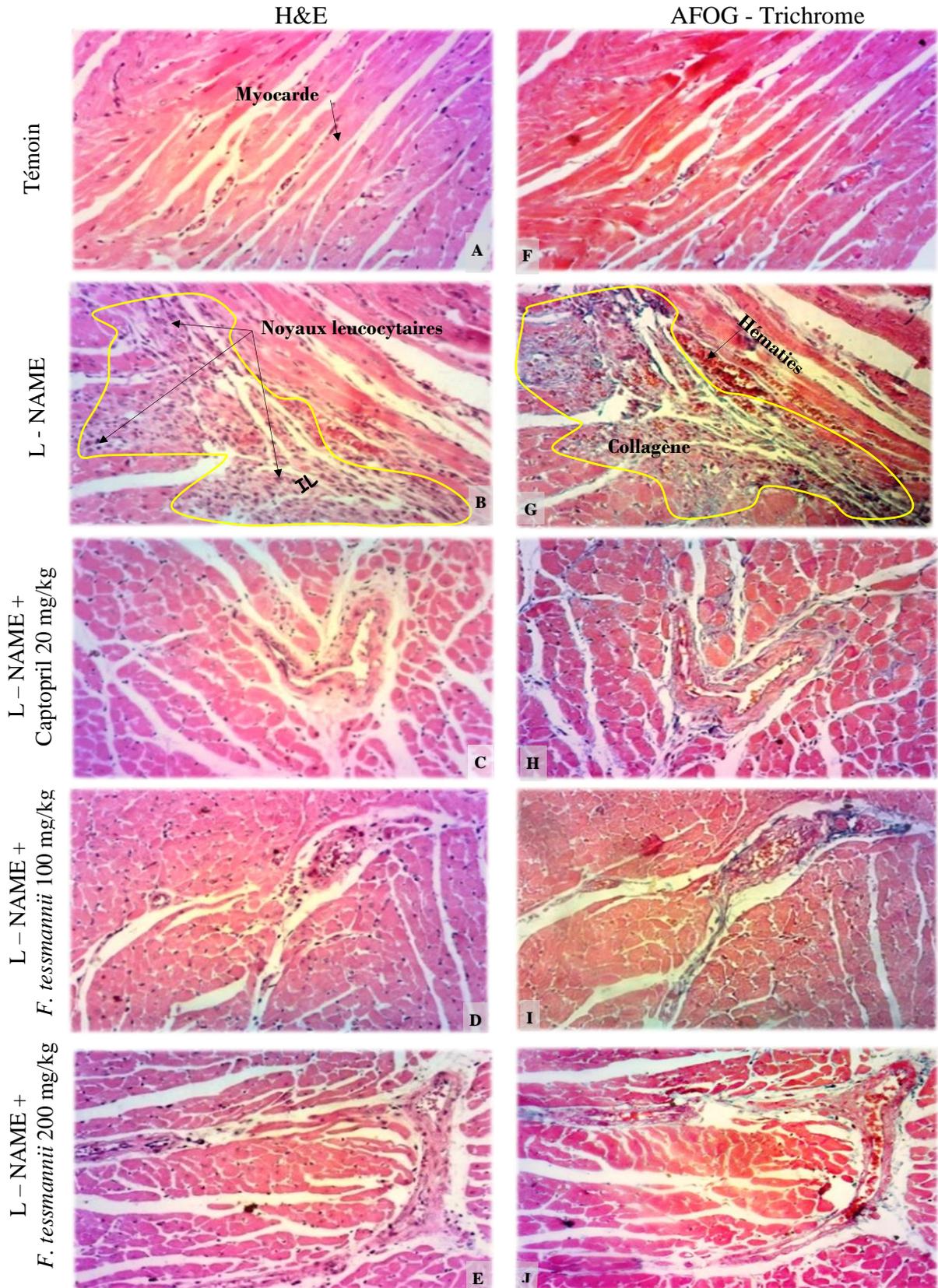


Figure 35 : Effet protecteur de *F. tessmannii* sur la fibrose cardiaque induite par l'administration de L - NAME. Coloration à l'hématoxyline & éosine (H&E, A, B, C, D, E) et au bleu d 'Aniline / Fuchsine acide / Orange G (AFOG) - Trichrome (F, G, H, I, J) (Grossissement : 100x). IL : infiltration leucocytaire.

III.1.4. Effets curatifs de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur l'hypertension artérielle induite par le L - NAME

III.1.4.1. Effets curatifs sur l'évolution pondérale et la masse relative de quelques organes

L'administration de L - NAME (25 mg.kg⁻¹) a entraîné une diminution significative de l'évolution pondérale comparé aux rats du groupe Témoin. A la fin des traitements, les pourcentages d'augmentation du poids corporel étaient respectivement de 60,10 ± 10,46 % chez les rats du groupe Témoin et de 14,31 ± 4,18 % chez les rats traités au L - NAME (p < 0,001) par rapport au poids initial (en début de traitement) (Figure 36). L'administration de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* par gavage dès le 24^{ème} jour n'a pas entraîné une modification significative de la variation pondérale chez les animaux recevant du L - NAME comparativement au témoin négatif.

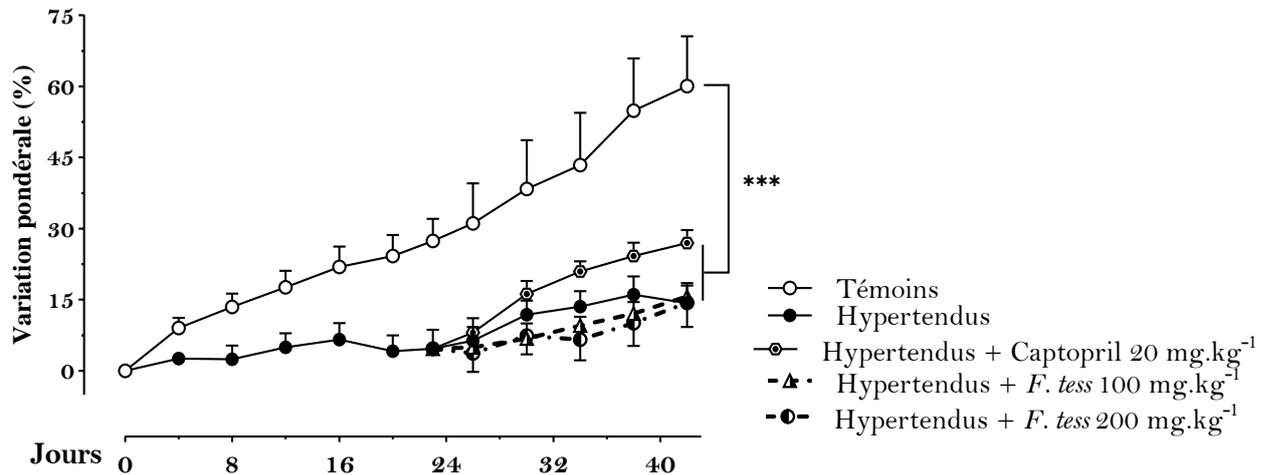


Figure 36 : Effets de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur la variation pondérale chez les rats hypertendus au L - NAME. Les points représentent la moyennes ± ESM, n = 5. *** p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe de rats témoins. *F. tess* : *F. tessmannii*.

Le L - NAME a induit une diminution (p < 0,01) des graisses périrénales (Tableau XXXIII). Ces graisses représentaient 5,62 ± 1,43 ‰ du poids corporel des rats hypertendus (RHT) contre 15,86 ± 2,37 ‰ chez les rats normotendus (RNT, témoins). Le traitement des RHT par l'extrait de plante a augmenté chez ces derniers la quantité des graisses viscérales à 15,79 ± 1,89 ‰ (p < 0,05) et à 13,92 ± 2,87 ‰ respectivement pour les doses 100 et 200 mg.kg⁻¹. Il n'a pas été observé de modification significative de la masse du cœur, du foie et des reins entre les différents groupes expérimentaux.

Tableau XXXIII : Effets curatifs de *F. tessmannii* sur la masse relative de quelques organes et du tissu adipeux périrénal des rats hypertendus

Masses organes (%)	Induction		Traitements				
	NaCl	L - NAME	Témoins	Hypertendus	Hypertendus + Captopril (20 mg.kg ⁻¹)	Hypertendus + <i>F. tessmannii</i> (100 mg.kg ⁻¹)	Hypertendus + <i>F. tessmannii</i> (200 mg.kg ⁻¹)
Cœur	3,35± 0,22	4,70± 0,34	3,18± 0,11	3,91± 0,27	3,17± 0,14	3,10± 0,15	3,29± 0,09
Foie	29,24± 1,33	29,95± 2,39	26,80± 2,40	27,59± 0,97	25,73± 1,47	29,94± 1,09	28,87± 1,63
Rein	5,73± 0,39	6,51± 0,36	5,72± 0,47	6,42± 0,35	6,07± 0,75	6,54± 0,29	6,33± 0,39
Graisses Périrénales	12,02± 0,91	4,57± 1,04 ^b	15,86± 2,37	5,62± 1,43 ⁺	8,11± 1,63	15,79± 1,89*	13,93± 2,87

Chaque valeur est exprimée sous forme de Moyenne ± ESM. ^bp < 0,01 : différence par rapport au groupe NaCl ; ⁺p < 0,05 versus Témoins ; * p < 0,05 : vs. hypertendus. La période d'induction a duré 23 jours et les traitements ont débuté du jour 24 au jour 42.

III.1.4.2. Effets curatifs sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque des rats hypertendus au L - NAME

L'injection chronique de L - NAME aux RNT pendant 23 jours a provoqué une augmentation significative de la PA. Des augmentations de 73,80 % (p < 0,001), de 89,62 % (p < 0,001), de 42,35 % (p < 0,001) et de 13,28 % (p > 0,05) ont été relevées respectivement pour la PAS, la PAD, la PP et la FC par rapport aux RNT recevant la solution saline (Témoins). Le traitement de ces RHT par l'extrait de plante (100 ou 200 mg.kg⁻¹) ou le captopril (20 mg.kg⁻¹) pendant 3 autres semaines a induit un effet antihypertenseur (Figure 37A, B, C). Par rapport aux RHT, la PAS a diminué de 26,16 % (p < 0,01) et de 36,45 % (p < 0,001), la PAD de 17,71 % (p > 0,05) et de 32,43 % (p < 0,05), et la PP de 52,67 % (p < 0,01) et de 35,54 % (p < 0,05) respectivement pour les doses de 100 et de 200 mg.kg⁻¹. Le captopril n'a pas modifié de façon significative la PP par rapport aux RHT (Figure 37C).

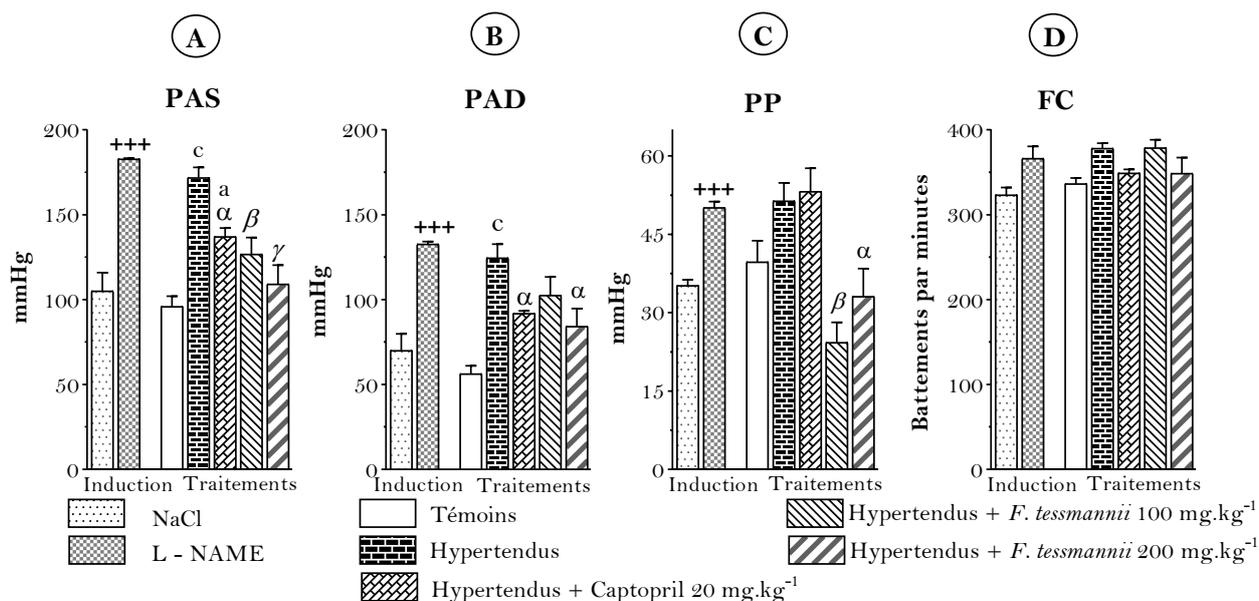


Figure 37 : Effets curatifs de *F. tessmannii* sur les pressions artérielles systolique (PAS, A), diastolique (PAD, B), pulsée (PP, C), et la fréquence cardiaque (FC, D) des rats hypertendus au L - NAME. Les valeurs sont exprimées sous forme des moyennes \pm ESM, n = 5. $+++ p < 0,001$ vs. groupe NaCl ; $^a p < 0,05$ et $^c p < 0,001$: différences significatives par rapport au groupe témoin ; $^a p < 0,05$, $^b p < 0,01$ et $^{\gamma} p < 0,001$: différences significatives par rapport au groupe des rats hypertendus.

III.1.4.3. Effets curatifs de *F. tessmannii* sur le profil lipidique des rats rendus hypertendus au L - NAME

Comme présenté sur la Figure 38, l'administration de L - NAME pendant 44 jours n'a pas modifié de façon significative la concentration sérique en triglycérides et en cholestérol total chez les rats. Il a été observé une diminution significative du HDL-cholestérol (32,69 % ; $p < 0,01$) ; et une augmentation significative du risque cardiovasculaire (143,32 % ; $p < 0,05$) en comparaison avec les Témoins. Le traitement des rats rendus hypertendus par l'extrait de *F. tessmannii* pendant 21 jours a induit à la dose 100 mg.kg⁻¹, une augmentation significative du cholestérol-HDL (66,14 % ; $p < 0,05$) par rapport au groupe des Hypertendus. La dose de 200 mg.kg⁻¹ a significativement réduit le taux de triglycérides (25,07 % ; $p < 0,05$) et le risque cardiovasculaire (57,70 % ; $p < 0,01$) par rapport aux RHT. Le captopril quant à lui a induit une augmentation significative ($p < 0,05$) du HDL (30,50 %) et une diminution ($p < 0,01$) des indices athérogène (46,96 %) et du risque coronarien (35,59 %) par rapport aux RHT.

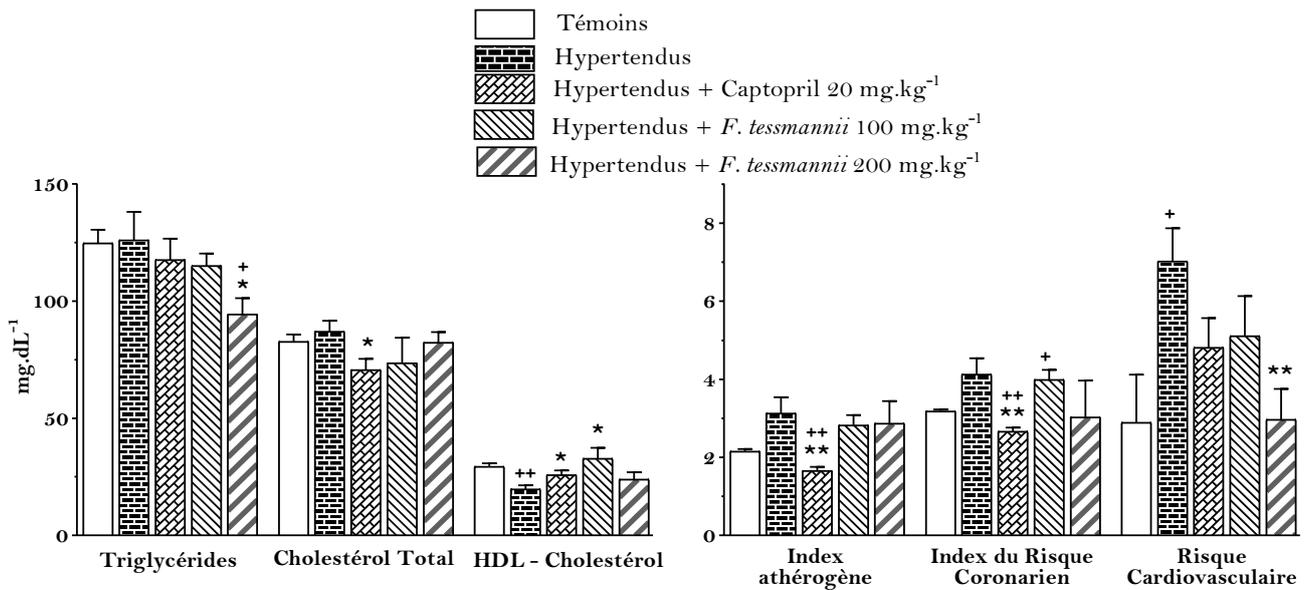


Figure 38 : Effets curatifs de *F. tessmannii* sur le profil lipidique chez les rats hypertendus au L - NAME. Chaque histogramme représente la moyenne \pm ESM, n = 5. ⁺ p < 0,05 et ⁺⁺ p < 0,01 : différences significatives par rapport aux rats témoins ; * p < 0,05 et ** p < 0,01 : différences par rapport aux rats hypertendus.

III.1.4.4. Effets curatifs de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur quelques marqueurs des fonctions hépatique et rénale des rats hypertendus au L - NAME

La quantification des protéines et de la créatinine sériques a révélé des augmentations respectives de 18,31 % et de 6,60 % suite à l'administration parentérale de L - NAME. Par rapport aux rats Témoins, il a été constaté une augmentation significative de la teneur sérique en acide urique (48,75 % ; p < 0,05), en ions potassium (168,23 % ; p < 0,001) et en ions sodium (42,23 % ; p < 0,01) chez les RHT recevant de l'eau distillée. L'extrait aqueux de *F. tessmannii* et le captopril ont significativement réduit ces augmentations sériques des protéines totales, de créatinine, d'acide urique, et des ions sodium et potassium observées chez les hypertendus non traités (Tableau XXXIV). L'administration de l'extrait aux RHT a entraîné la baisse significative des taux d'albumine de 45,50 % et 43,79 % respectivement aux doses de 100 et 200 mg.kg⁻¹ par rapport au groupe des Hypertendus.

Il a été observé une élévation de l'activité de l'ALAT. L'activité de l'ALAT de 31,53 \pm 5,39 U.L⁻¹ chez les RNT, est passée à 95,03 \pm 21,04 U.L⁻¹ (p < 0,01) chez les RHT. L'extrait de plante, aux doses utilisées a ramené ces valeurs proches de la normale obtenue chez les RNT. Une augmentation significative de l'activité de l'ASAT a été relevée chez les rats traités à l'extrait de plante comparativement aux groupes Témoin et Hypertendus.

Tableau XXXIV : Effets de *F. tessmannii* sur les marqueurs sériques des fonctions hépatiques, rénale et cardiaque des rats hypertendus

Paramètres	Témoins		Hypertendus		
	DH ₂ O 10 mL.kg ⁻¹	DH ₂ O 10 mL.kg ⁻¹	Captopril 20 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 100 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 200 mg.kg ⁻¹
Concentrations					
Protéines (mg.mL ⁻¹)	115,84± 8,74	137,06± 11,94	99,06± 4,27**	96,83± 13,45*	89,18± 19,13*
Albumine (mg.mL ⁻¹)	25,43± 0,82	24,89± 0,49	24,15± 1,20	13,57± 1,37+++***	13,99± 0,11+++***
Acide urique (mg.dL ⁻¹)	5,11± 0,84	7,59± 0,56 ⁺	4,86± 0,45**	4,50± 0,85**	3,18± 0,03***
K ⁺ (mM)	3,36± 0,52	9,04± 1,22 ⁺⁺	4,12± 0,58**	8,67± 0,34 ⁺⁺⁺	7,36± 0,53 ⁺⁺⁺
Na ⁺ (mM)	249,86± 4,70	355,36± 9,38 ⁺⁺⁺	242,67± 15,21 ^{***}	254,76± 20,88**	238,85± 20,37 ^{***}
Créatinine (μM)	223,39± 14,49	238,14± 7,83	223,09± 7,00	155,25± 0,44 ⁺⁺⁺⁺	182,22± 29,12
Activités (U.L⁻¹)					
Aspartate aminotransférase	32,44± 2,43	31,46± 2,54	29,63± 4,39	47,56± 1,85 ⁺⁺⁺⁺	57,42± 7,16 ^{**}
Alanine aminotransférase	31,53± 5,39	95,03± 21,04 ⁺⁺	29,68± 5,42*	28,33± 3,01**	35,42± 6,60*

Les valeurs sont exprimées sous forme des moyennes ± ESM, n = 5. ⁺ p < 0,05, ⁺⁺ p < 0,01 et ⁺⁺⁺ p < 0,001 vs. Témoins ; * p < 0,05, ** p < 0,01 et *** p < 0,001 : différences significatives comparées au groupe des rats hypertendus au L - NAME.

III.1.4.5. Effets curatifs de *F. tessmannii* sur le statut oxydant tissulaire des rats rendus hypertendus par le L - NAME

- Effets sur le taux de nitrites

Il a été observé une diminution significative du taux des nitrites dans l'aorte (39,05 % ; p < 0,01), le cœur (61,81 % ; p < 0,001), le foie (39,08 % ; p < 0,05), le rein (47,84 % ; p < 0,001) et le cerveau (55,96 % ; p < 0,01) des RHT par rapport aux rats Témoins (Figure 39). L'extrait de plante, surtout à la dose de 100 mg.kg⁻¹ a significativement augmenté le taux de nitrites dans le cœur (52,20 %), le foie (99,71 %), le rein (109,50 %) et le cerveau (158,29 %) comparativement au groupe des Hypertendus.

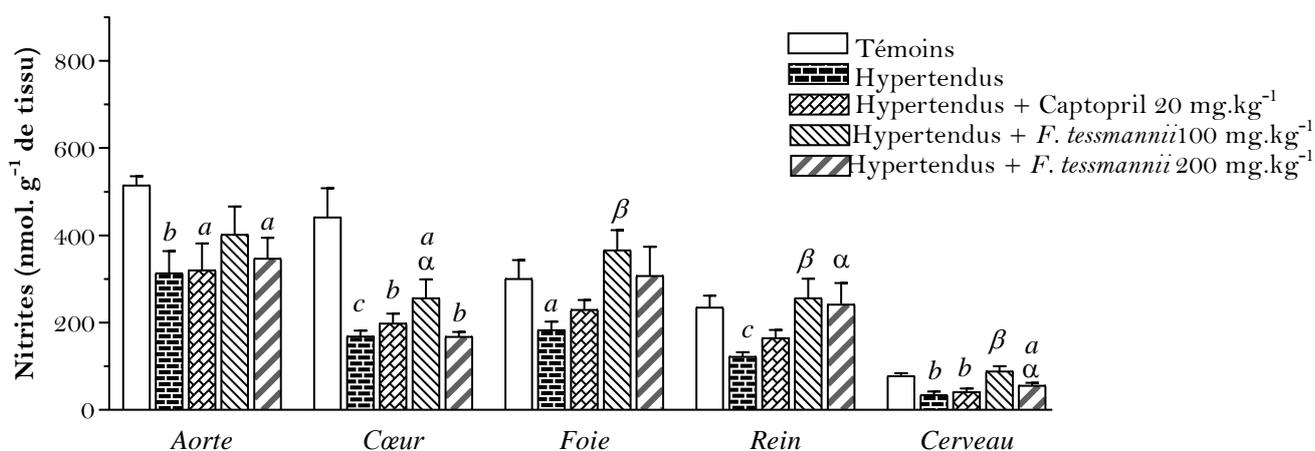


Figure 39 : Effets curatifs de *F. tessmannii* sur les nitrites tissulaires chez les rats hypertendus au L - NAME. Chaque histogramme représente la moyenne ± ESM, n = 5. ^a p < 0,05, ^b p < 0,01 et ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe des rats témoins ; ^α p < 0,05 et ^β p < 0,01 : différences significatives par rapport au groupe des rats hypertendus.

- **Effets sur les protéines tissulaires**

La Figure 40 présente les effets du traitement curatif à l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur la concentration tissulaire en protéines. L'administration chronique de L - NAME n'a pas entraîné de modification significative de la concentration des protéines tissulaires. Il a cependant été observé que l'extrait de plante a induit une augmentation significative du taux des protéines dans le foie et le cerveau comparativement aux RHT. Le captopril a quant à lui plutôt entraîné la baisse significative de la concentration des protéines dans l'aorte (30,16 %) et le cœur (30,45 %) par rapport aux RHT.

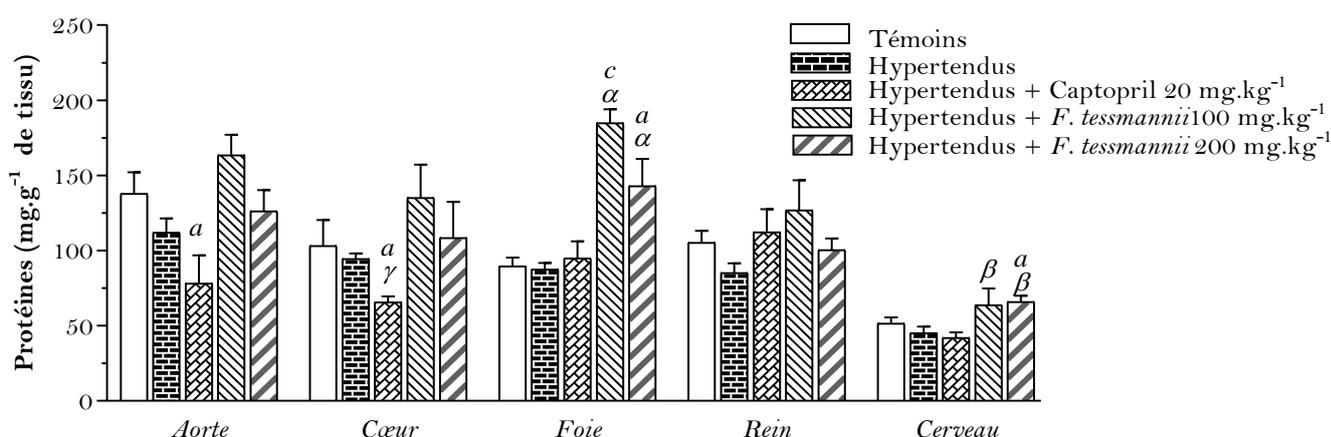


Figure 40 : Effets curatifs de *F. tessmannii* sur les protéines tissulaires chez les rats hypertendus au L - NAME. Chaque histogramme représente la moyenne \pm ESM, n = 5. ^ap < 0,05 et ^cp < 0,001 : différence significative par rapport au groupe des rats témoins ; ^ap < 0,05, ^{β} p < 0,01 et ^{γ} p < 0,001 : différences significatives comparées aux groupe des rats hypertendus.

- **Effets sur la concentration en glutathion réduit**

L'administration chronique de L - NAME a entraîné une diminution du taux de glutathion de 60,52 % (p < 0,05) dans l'aorte, 65,45 % (p > 0,05) dans le cœur, 45,00 % (p < 0,01) dans le rein, et de 66,67 % (p < 0,001) dans le cerveau des RHT. Le traitement à l'extrait aqueux de *F. tessmannii* à la dose de 100 mg.kg⁻¹ a significativement (p < 0,05) augmenté la concentration en glutathion réduit dans les organes explorés par rapport au groupe des RHT (Figure 41). Le captopril a augmenté significativement le taux de glutathion réduit uniquement dans le cerveau de (75,00 %) par rapport aux RHT.

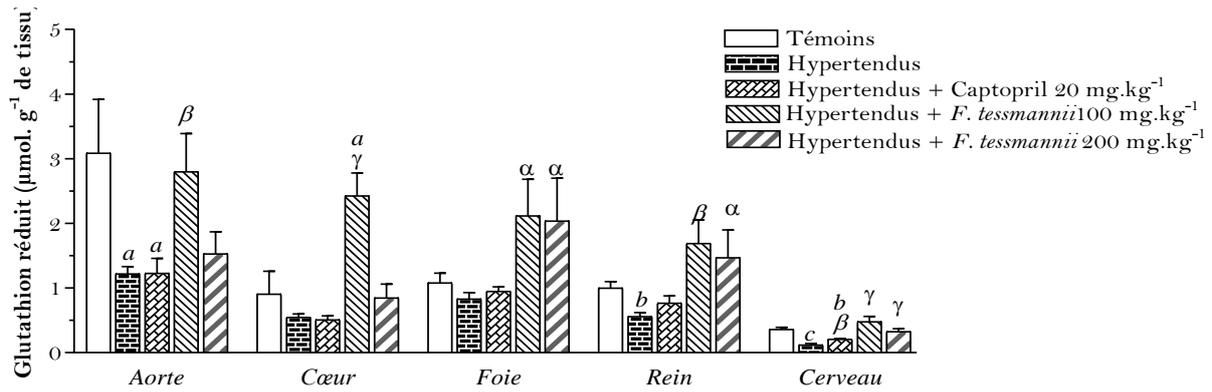


Figure 41 : Effets curatifs de *F. tessmannii* sur la concentration tissulaire du glutathion réduit chez les rats hypertendus. Chaque histogramme représente la moyenne \pm ESM, n = 5. ^a p < 0,05, ^b p < 0,01 et ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe des rats témoins ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01 et ^γ p < 0,001 : différences significatives par rapport aux rats hypertendus.

• Effets sur l'activité de la catalase

L'administration de L – NAME pendant 44 jours a entraîné une diminution de l'activité de la catalase dans l'aorte (31,20 % ; p < 0,01), le foie (16,52 % ; p > 0,05), le rein (65,67 % ; p < 0,001) et le cerveau (17,93 % ; p > 0,05) et son augmentation dans le cœur (107,68 % ; p < 0,05) des rats, comparé aux rats témoins (Figure 42). Le traitement à la dose de 100 mg.kg⁻¹ d'extrait a diminué de manière significative (p < 0,01) l'activité de la catalase dans le cœur en comparaison avec les RHT. À la même dose, une augmentation de cette activité de la catalase a été observée dans le foie (45,42 % ; p > 0,05), le rein (157,14 % ; p < 0,01) et le cerveau (134,92 % ; p < 0,001) comparativement aux témoins hypertendus. La dose de 200 mg.kg⁻¹ a quant à elle entraîné une augmentation significative (p < 0,01) de cette activité dans l'aorte (60,82 %), le foie (82,04 %), le rein (264,29 %), et le cerveau (144,50 %) par rapport aux RHT. Cette dose a induit une élévation significative (p < 0,05) de l'activité de la catalase dans le foie et le rein des RHT traités en comparaison avec les RNT.

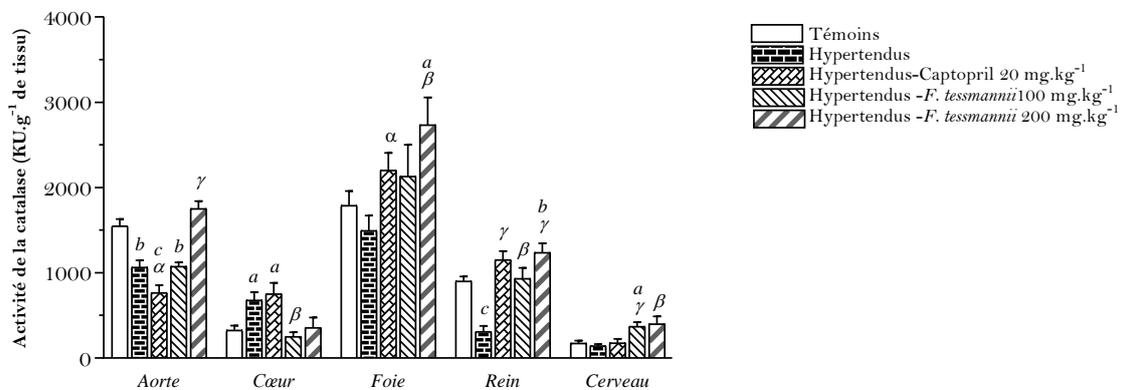


Figure 42 : Effets curatifs de *F. tessmannii* sur l'activité tissulaire de la catalase. Chaque histogramme représente la moyenne \pm ESM, n = 5. ^a p < 0,05, ^b p < 0,01 et ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe des rats témoins ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01 et ^γ p < 0,001 : différences significatives par rapport aux rats hypertendus.

- **Effets curatifs sur le taux de malondialdéhyde**

Il a été observé une augmentation significative du taux de MDA dans l'aorte ($p < 0,001$), le cœur ($p < 0,01$), et le foie ($p < 0,01$) des rats hypertendus au L – NAME par rapport aux RNT. L'extrait de *F. tessmannii* (100 mg.kg^{-1}) a entraîné une diminution de la concentration en MDA dans le cœur (70,00 % ; $p < 0,01$), le foie (48,97 % ; $p < 0,05$) et le rein (34,25 % ; $p > 0,05$) par rapport aux RHT n'ayant reçu que de l'eau distillée. L'administration de l'extrait de plante à la dose de 200 mg.kg^{-1} a entraîné une réduction du taux de MDA de 19,26 % ($p < 0,01$), de 56,62 % ($p < 0,001$) et de 23,96 % ($p > 0,05$) respectivement dans l'aorte, le cœur et le rein en comparaison aux RHT ayant reçu de l'eau distillée (Figure 43).

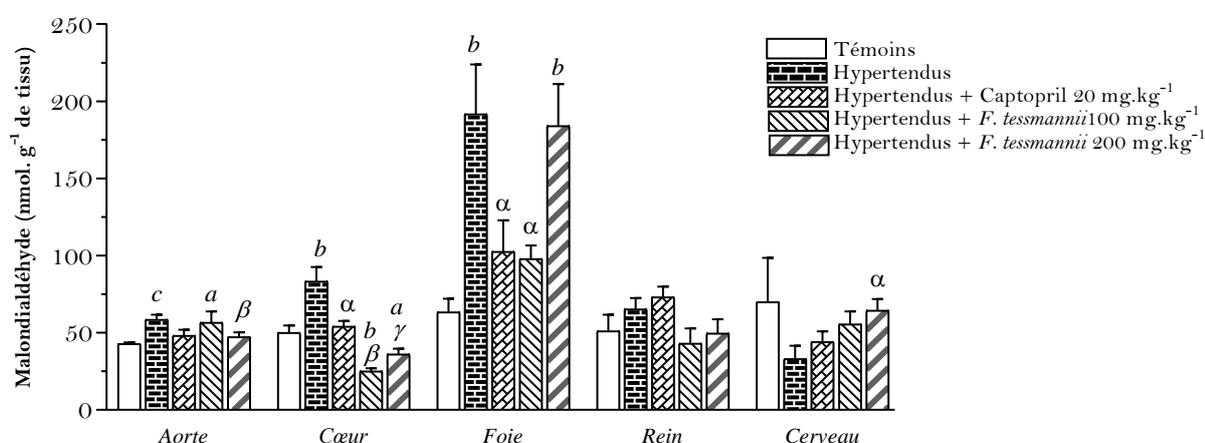


Figure 43 : Effet curatifs de *F. tessmannii* sur le taux de malondialdéhyde tissulaire. Chaque histogramme représente la moyenne \pm ESM, $n = 5$. ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$ et ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe des rats témoins ; ^{alpha} $p < 0,05$, ^{beta} $p < 0,01$ et ^{gamma} $p < 0,001$: différences significatives par rapport aux rats hypertendus.

III.1.5. Activités curatives de l'extrait aqueux de *Fagara* sur quelques paramètres du risque cardiovasculaire liés à l'obésité induite par le glutamate monosodique

III.1.5.1. Effets curatifs de *Fagara tessmannii* sur quelques paramètres biométriques

a)-Effets sur l'évolution pondérale

Les Figures 44A et 44B présentent respectivement l'évolution pondérale des animaux pendant l'installation de l'obésité et la phase de traitement pharmacologique. Il en ressort que l'administration sous - cutanée du glutamate monosodique (GMS) ($4 \text{ mg.g}^{-1}.\text{j}^{-1}$) les quatre premiers jours, puis aux jours 6, 8 et 10 aux rats néonataux n'a pas entraîné une modification significative de l'évolution pondérale des rats néonataux des deux sexes en comparaison avec les rats néonataux ayant reçu la solution saline (NaCl 9 ‰). Hormis le traitement au telmisartan

qui a induit une diminution significative du poids corporel à la 26^{ème} semaine, aucune différence n'a été observée entre les autres groupes traités.

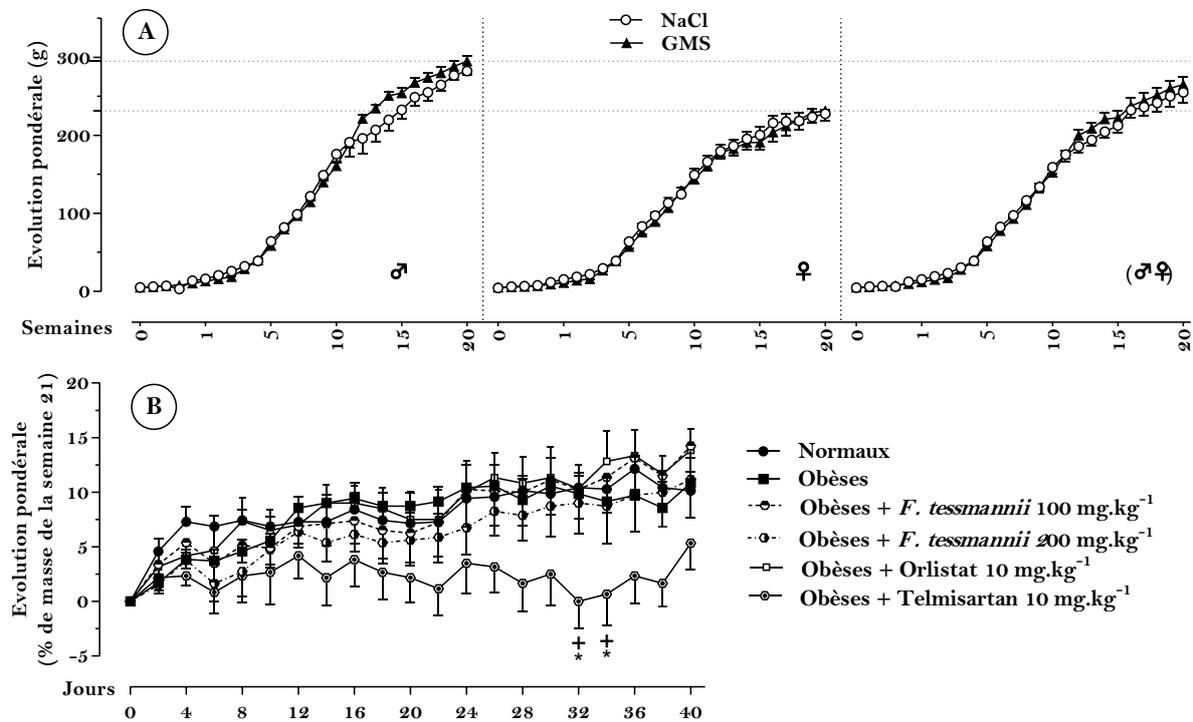


Figure 44 : Évolution pondérale pendant l'installation de l'obésité (A) et effets de l'extrait de *F. tessmannii* sur la masse corporelle chez les obèses (B). Chaque point représente la moyenne \pm ESM, n = 6 - 40. GMS : glutamate monosodique, ♀ : rats femelles ; ♂ : rats mâles ; + p < 0,05 comparés aux rats normaux ; * p < 0,05 comparés aux rats obèses.

b)- Effets sur quelques paramètres de la consommation alimentaire et l'émission de selles

La Figure 45 récapitule les consommations journalières d'aliment des différents groupes. S'il semble que les rats obèses et non obèses consomment relativement les mêmes quantités d'aliment à la 21^{ème} semaine (Figure 45A), en tenant compte de la masse des fèces significativement moindre chez les tous les rats obèses comparé aux rats normaux (Figure 45B, F, J), la quantité de matière retenue (exprimée en g/10 g d'aliment (Figure 45C) ou en g/100 g de masse corporelle (Figure 45D) par les obèses au GMS est nettement supérieure (p < 0,01) à celle des rats normaux quel que soit le sexe. La prise alimentaire chez les rats obèses après la première séance de gavage est diminuée de façon significative comparée à celle des rats normaux (Figure 45E, H). L'extrait de *F. tessmannii*, à la dose 100 mg.kg⁻¹ et l'orlistat ont diminué (p > 0,05) ce manque d'appétit après le premier jour de gavage. Après six semaines de traitement, alors que les rats obèses recevant de l'eau distillée ont eu un regain d'appétit par rapport au premier jour de gavage, la restriction alimentaire a été maintenue chez les groupes

de rats recevant l'extrait de plante ou le telmisartan (Figure 45L). La rétention alimentaire exprimée en pourcentage de masse corporelle était de 2,57 %, 2,85 % et 2,79 % respectivement pour la dose 100 et 200 mg.kg⁻¹ et le Telmisartan contre 3,34 % chez le groupe de rats obèses et 3,85 % chez le groupe de rats normaux.

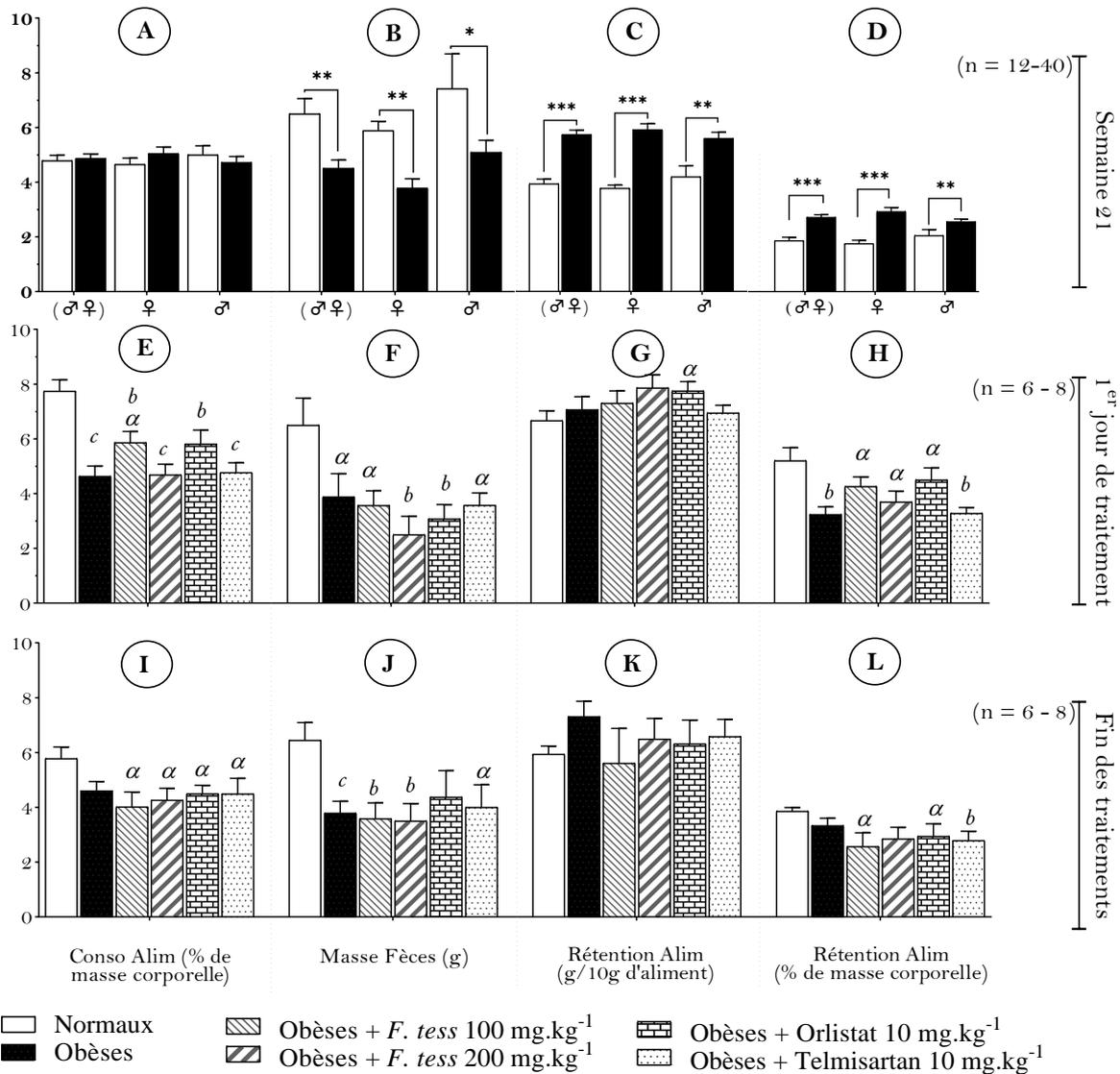


Figure 45 : Effets de *F. tessmannii* sur la consommation alimentaire et l'élimination fécale des rats obèses. Conso Alim : consommations alimentaires relatives (A, E, I) ; masses des fèces (B, F, J), et rétentions alimentaires pour 10 g d'aliment (C, G, K) et pour 100 g de masse corporelle (D, H, L). Chaque barre représente la moyenne ± ESM. ♀ : rats femelles ; ♂ : rats mâles ; GMS : glutamate monosodique. * p < 0,05, ** p < 0,01 et *** p < 0,001 ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01 et ^c p < 0,001 comparés aux rats normaux ; ^α p < 0,05 comparés aux rats obèses.

c)- Effets sur la consommation hydrique

Les mesures des consommations hydriques (Figure 46) ont révélé que les animaux rendus obèses par un prétraitement des rats néonataux avec le GMS consomment et retiennent moins d'eau que les animaux normaux. Les Figures 46D et 46F montrent que le premier gavage

(premier jour de traitement) a eu un effet potentialisateur sur la réticence des rats obèses à la prise d'eau ($p < 0,01$) et à sa rétention ($p < 0,05$) par rapport aux rats normaux. L'extrait de *F. tessmannii* à la dose 100 mg.kg^{-1} a augmenté la consommation ($14,77 \%$, $p > 0,05$) et la rétention ($21,67 \%$, $p > 0,05$) hydriques chez les rats obèses après le premier jour de gavage (Figures 46D, F). A la fin des traitements, les animaux obèses présentaient une diminution non significative de $16,74 \%$ pour la consommation hydrique et de $10,84 \%$ pour la rétention hydrique par rapport aux rats normaux. Aucune différence significative n'a été constatée entre les rats obèses et ceux recevant l'extrait de plante. L'orlistat a significativement amplifié la réduction de la prise et de la rétention hydriques comparativement aux rats témoins obèses (Figure 46G, I).

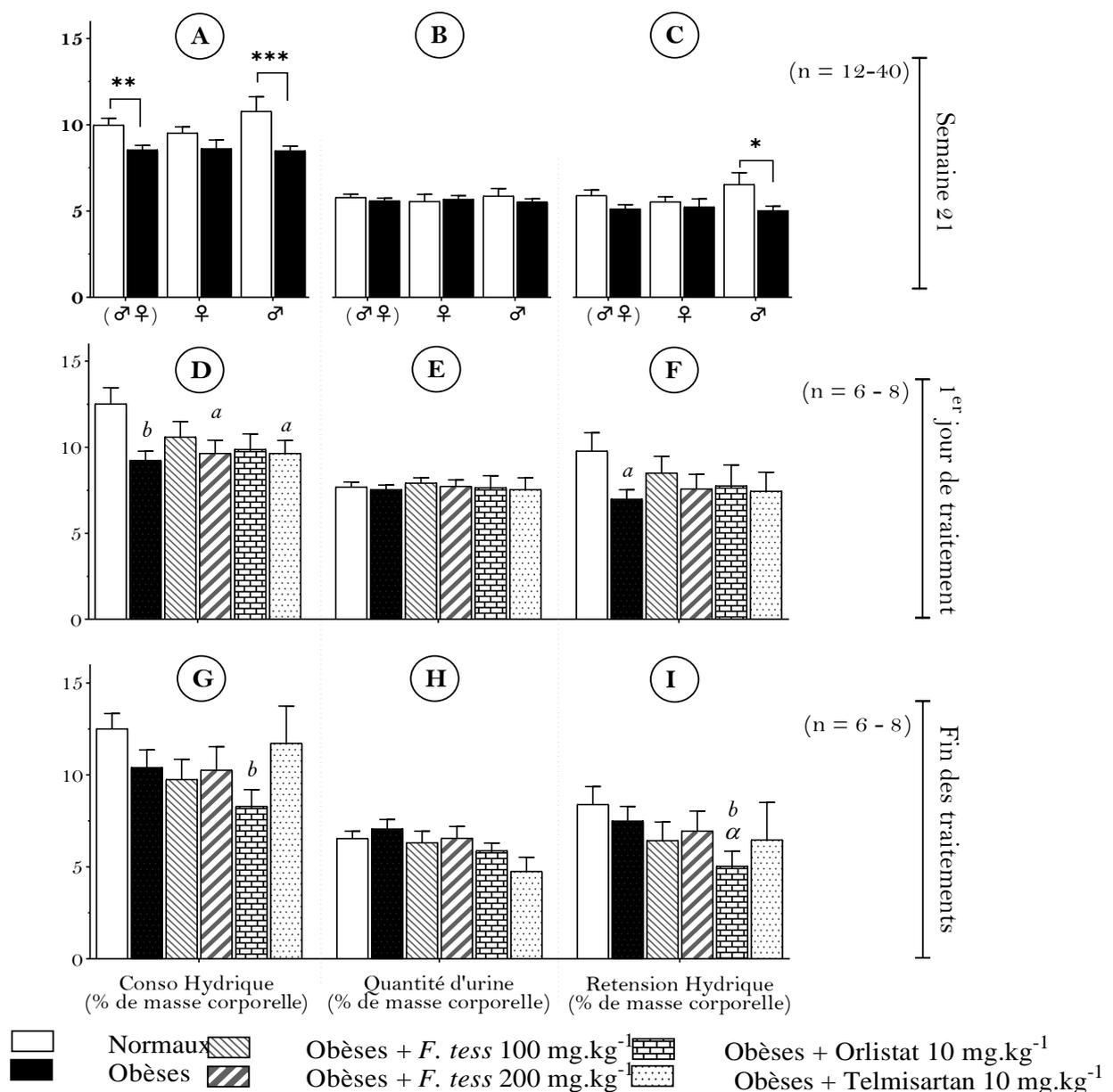


Figure 46 : Effets de *F. tessmannii* sur la consommation hydrique et le volume urinaire des rats obèses. Conso hydrique : consommations hydriques relatives (A, D, G) ; volume urinaire en mL (B, E, H) ; rétention hydrique en % de masse corporelle (C, F, I). Chaque barre représente la moyenne \pm ESM. ♀ : rats femelles ; ♂ : rats mâles ; GMS : glutamate monosodique. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$; ^a $p < 0,05$ et ^b $p < 0,01$ versus rats normaux ; ^α $p < 0,05$, ^β $p < 0,01$ et ^γ $p < 0,001$ versus rats obèses.

d)- Effets de l'extrait sur la masse corporelle après la vidange gastrique

La Figure 47 montre qu'une vidange gastrique par privation alimentaire de 16 heures à la fin de la 21^{ème} semaine a entraîné une diminution de $6,16 \pm 0,49$ % de la masse corporelle chez les rats normaux contre seulement $3,25 \pm 0,50$ % chez les rats obèses, soit une réduction de la perte pondérale de 47,00 % ($p < 0,001$) chez les rats obèses comparée aux rats normaux. Six

semaines supplémentaires n'ont pas significativement influencé cette différence, car les rats obèses présentaient encore après 16 h de jeun une réduction de 40,20 % ($p < 0,01$) de la perte de masse corporelle observée chez les rats normaux. L'extrait de plante a entraîné une augmentation de la perte pondérale de 53,23 % ($p < 0,05$) à la dose de 100 mg.kg⁻¹ et de 45,16 % ($p > 0,05$) à la dose de 200 mg.kg⁻¹ chez les animaux obèses après la vidange gastrique comparativement aux témoins obèses. Dans les mêmes conditions que l'extrait, l'orlistat et le telmisartan ont respectivement induit une augmentation de la perte de poids de 19,19 % ($p > 0,05$) et de 85,06 % ($p < 0,001$) par rapport aux rats obèses.

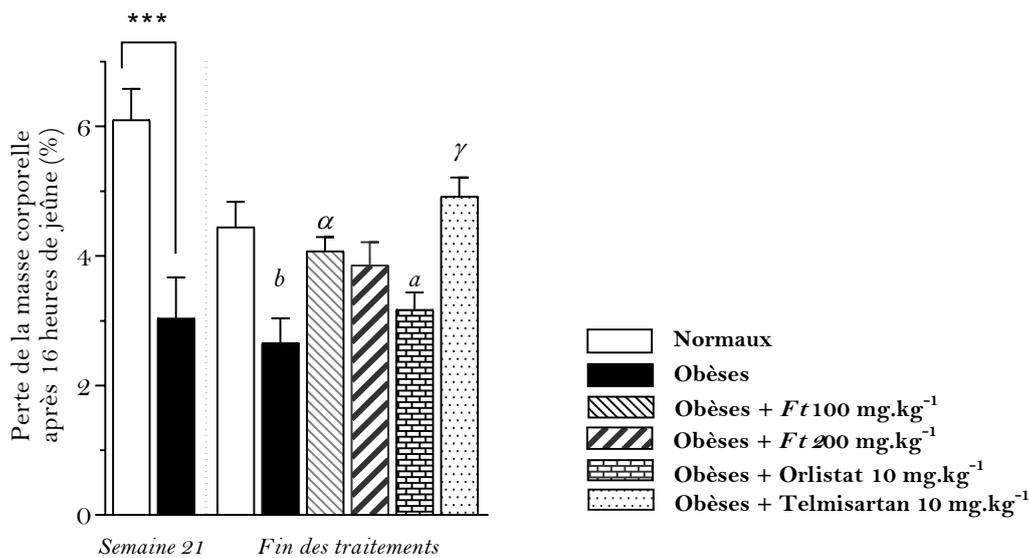


Figure 47 : Influence du jeûne sur la perte pondérale : effets curatifs de *F. tessmannii*. Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n = 12 - 40$ (semaine 21) et $n = 6 - 8$ (fin des traitements). ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$ et ^{***} $p < 0,001$ différences significatives par rapport aux rats normaux correspondants ; ^a $p < 0,05$, ^γ $p < 0,001$: différences par rapport aux rats obèses.

e)-Effet de *F. tessmannii* sur l'activité locomotrice des rats obèses

L'évaluation de l'activité locomotrice consignée sur la Figure 48 a révélé que plus de 50 % d'animaux obèses présentaient une incapacité à rester sur le rotarod malgré les essais d'entraînement (immobilité), contrairement aux rats normaux. A la semaine 21, il a été observé une réduction de l'activité locomotrice (77,35 % ; $p < 0,01$) chez les rats adultes ayant reçu du GMS à l'âge néonatal (pendant leurs dix premiers jours de vie) comparés aux rats normaux. L'observation des rats obèses pendant 6 semaines complémentaires a toujours révélé par rapport aux rats normaux une faible activité locomotrice avec une réduction significative de 82,30 %. Bien que négligeable par rapport aux rats normaux, l'activité locomotrice chez les rats obèses traités par l'extrait de plante aux doses de 100 et 200 mg.kg⁻¹ a été augmentée respectivement de 65,72 % ($p > 0,05$) et de 52,52 % ($p > 0,05$) par rapport aux rats obèses recevant de l'eau distillée.

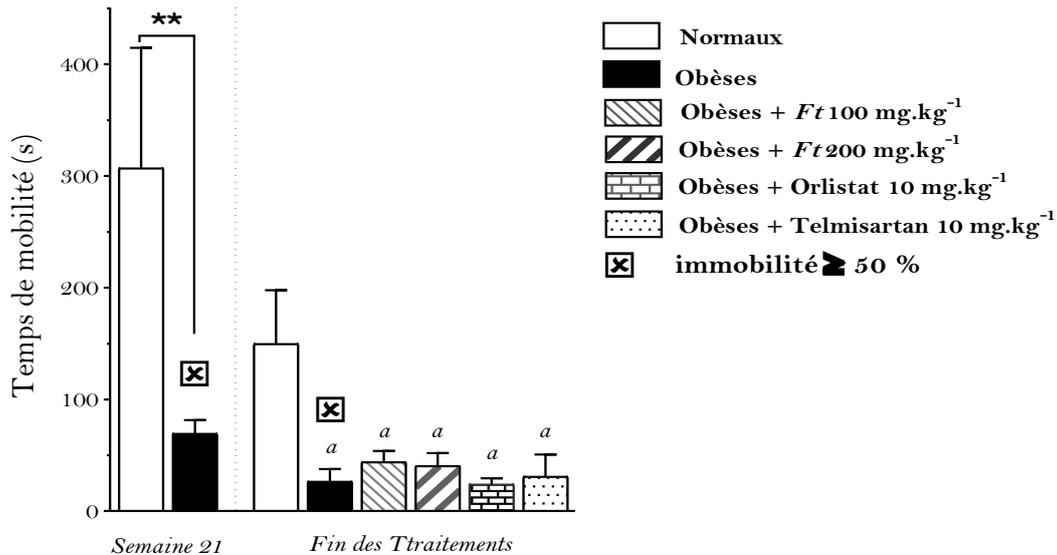


Figure 48 : Activité locomotrice des rats obèses : effets curatifs de l'extrait de *F. tessmannii*. Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n = 11 - 20 (Semaine 21) et n = 3 - 4 (Fin des traitements). Immobilité : incapacité de se mouvoir et de rester en équilibre sur le rotarod. ^a p < 0,05 et ** p < 0,01 différences significatives par rapport aux rats normaux correspondants.

f)- Modifications morphométriques induites par les injections sous-cutanées du glutamate monosodique chez les rats nouveaux nés : effets curatifs de *F. tessmannii*

Les phénotypes des rats normaux et de ceux ayant reçu le glutamate après leur naissance sont présentés sur la figure 49. Il en ressort que, le GMS a induit l'obésité chez les rats comparés à ceux traités uniquement au NaCl 9 %.

Le profil morphométrique des rats soumis au glutamate monosodique est présenté dans le Tableau XXXV. Il en ressort que les animaux ayant reçu du GMS pendant la période néonatale ont présenté un poids corporel supérieure à celui de témoin normal ($241,43 \pm 8,66$ g (14,21 %, p = 0,052) contre $211,40 \pm 1,76$ g chez les rats normaux). La circonférence abdominale (CA) était significativement supérieure à celle des témoins normaux ($19,10 \pm 0,34$ cm (13,13 %, p < 0,01) contre $16,88 \pm 0,59$ cm chez les rats normaux) après 21 semaines. L'augmentation de ces paramètres étaient respectivement de 15,23 % et de 17,53 % (p < 0,01) chez le groupe de rats obèses à la fin de l'expérience (27 semaines) respectivement pour le poids corporel et la CA par rapport au groupe des rats normaux (Tableau XXXVI).

A 21 semaines d'âge, la croissance (exprimée en longueur naso-anales et/ou caudales) des rats traités avec du GMS a significativement diminué (p < 0,01) par rapport au groupe témoin normal (Tableau XXXV). L'augmentation du poids corporel et de la CA était accompagnée d'une augmentation l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'index de Lee du groupe témoin obèses (Tableau XXXV). Ces deux paramètres ont augmenté significativement (p < 0,001) de

27,35 % et 10,04 % respectivement pour l'IMC et l'index de Lee chez les rats traités au GMS à la fin de la semaine 21. La masse relative de la carcasse des rats ayant reçu le GMS était nettement inférieure ($p < 0,001$) à celle des rats normaux à la fin de la période expérimentale (27 semaines). L'extrait de *F. tessmannii* administré aux rats obèses a significativement diminué l'IMC et l'index de Lee comparativement au témoin négatif. L'extrait de plante (100 et 200 mg.kg⁻¹) a induit une diminution de 17,60 % ($p > 0,05$) et de 20,34 % ($p < 0,05$) du poids corporel comparé aux rats obèses n'ayant reçu que de l'eau distillée. La diminution de la CA était respectivement de 8,00 % et 8,06 % aux deux doses étudiées. Une diminution semblable a été observée en présence de l'orlistat et de telmisartan (Tableau XXXVI).

Comme le présente le Tableau XXXVI, le traitement au glutamate monosodique a entraîné une accumulation significative ($p < 0,001$) de graisses péri-cardiaques et périrénales. Il a été noté une diminution ($p < 0,001$) des rapports cœur/graisse péri-cardiaque et reins/graisse périrénales. La masse des graisses mésentériques, gonadiques et sous-cutanées a augmenté significativement ($p < 0,001$) par rapport au témoin normal. L'adiposité générale a représenté $27,58 \pm 1,82$ % du poids corporel chez les rats obèses contre seulement $9,23 \pm 1,24$ % chez les rats normaux. L'extrait aqueux de *F. tessmannii* aux 2 doses étudiées a réduit de manière significative ($p < 0,05$) l'adiposité et a augmenté significativement le rapport cœur et rein / graisse par rapport aux rats témoins obèses.



Figure 49 : profil des rats normaux (A) et obèses (B).

Tableau XXXV : Morphométrie des rats 21 semaines après la prise du glutamate monodique

		Normaux		Obèses		p-value
		Moy ± ESM	n	Moy ± ESM	n	
Circonférence Thoracique (cm)	♂	14,63 ± 0,97	6	14,61 ± 0,23	18	0,976
	♀	14,25 ± 0,29	6	17,86 ± 0,39	20	<0,001
	♂ ♀	14,40 ± 0,40	12	16,38 ± 0,40	38	0,011
Circonférence Abdominale (cm)	♂	16,65 ± 1,23	6	20,15 ± 0,35	20	<0,001
	♀	17,03 ± 0,65	6	17,98 ± 0,41	20	0,264
	♂ ♀	16,88 ± 0,59	12	19,10 ± 0,34	40	0,003
Longueur Naso-anale (cm)	♂	20,75 ± 0,48	6	19,35 ± 0,18	20	0,003
	♀	19,13 ± 0,22	6	17,44 ± 0,20	20	<0,001
	♂ ♀	19,78 ± 0,34	12	18,36 ± 0,24	40	0,004
Longueur caudale (cm)	♂	18,30 ± 0,24	4	15,48 ± 0,28	18	<0,001
	♀	17,05 ± 0,38	6	14,10 ± 0,39	20	<0,001
	♂ ♀	17,55 ± 0,31	10	14,79 ± 0,28	38	<0,001
Masse corporelle (g)	♂	237,25 ± 22,64	6	272,09 ± 7,51	20	0,050
	♀	194,17 ± 7,82	6	213,33 ± 10,06	20	0,232
	♂ ♀	211,40 ± 1,76	12	241,43 ± 8,66	40	0,052
IMC (g.cm ⁻²)	♂	0,55 ± 0,03	6	0,73 ± 0,02	20	<0,001
	♀	0,53 ± 0,01	6	0,70 ± 0,01	20	0,002
	♂ ♀	0,54 ± 0,01	12	0,71 ± 0,02	40	<0,001
Index de Lee	♂	297,28 ± 3,26	5	334,65 ± 3,32	19	<0,001
	♀	302,49 ± 1,60	6	342,10 ± 5,37	18	<0,001
	♂ ♀	300,40 ± 1,73	11	338,53 ± 3,19	37	<0,001
Adiposité (% pc)	♂	7,13 ± 0,40	3	23,72 ± 1,32	3	<0,001
	♀	7,54 ± 0,84	3	25,10 ± 0,17	3	<0,001
	♂ ♀	7,34 ± 1,73	6	24,41 ± 0,66	6	<0,001

IMC : indice de masse corporelle, ♂ : mâle, ♀ : femelle, ESM : erreur standard sur la Moyenne (Moy).

Tableau XXXVI : Effets curatifs de *F. tessmannii* sur les paramètres morphométriques et les masses relatives de quelques organes dans l'obésité induite par le glutamate monosodique chez le rat

	<i>Normaux</i>		<i>Obèses</i>			
	<i>DH₂O</i> 10 mL.kg ⁻¹	<i>DH₂O</i> 10 mL.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 100 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 200 mg.kg ⁻¹	<i>Orlistat</i> 10 mg.kg ⁻¹	<i>Telmisartan</i> 10 mg.kg ⁻¹
Paramètres morphométriques						
<i>Circonférence Thoracique (cm)</i>	14,97 ± 0,72	16,61 ± 0,51	14,91 ± 0,60*	14,86 ± 0,52*	15,35 ± 0,70	14,30 ± 0,70**
<i>Circonférence Abdominale (cm)</i>	17,02 ± 0,59	20,00 ± 0,69 ⁺⁺	18,40 ± 0,75	18,39 ± 0,68	18,60 ± 0,47	17,45 ± 0,71*
<i>Longueur de la queue (cm)</i>	18,55 ± 0,46	15,90 ± 0,59 ⁺⁺	15,79 ± 0,98 ⁺	16,00 ± 0,60 ⁺⁺	16,83 ± 0,60 ⁺	15,33 ± 0,77 ⁺⁺
<i>Longueur naso-anale (cm)</i>	21,38 ± 0,76	20,43 ± 0,47	19,86 ± 0,60	19,76 ± 0,60	20,50 ± 0,43	19,62 ± 0,50
<i>Poids corporel (g)</i>	267,77 ± 26,04	308,43 ± 19,63	254,14 ± 20,43	245,48 ± 20,40 ⁺ *	260,83 ± 18,20	233,77 ± 19,83 ⁺ *
<i>IMC (g.cm⁻²)</i>	0,58 ± 0,02	0,73 ± 0,02 ⁺⁺⁺	0,64 ± 0,03*	0,62 ± 0,02 ^{**}	0,62 ± 0,02 ^{***}	0,60 ± 0,02 ^{***}
<i>Index de Lee</i>	299,90 ± 2,48	330,02 ± 2,69 ⁺⁺⁺	318,07 ± 4,54 ^{++*}	316,09 ± 2,96 ^{++**}	310,89 ± 1,72 ^{++***}	312,85 ± 2,91 ^{++***}
Masses tissulaires						
<i>Carcasse (% pc)</i>	58,76 ± 1,56	44,55 ± 1,46 ⁺⁺⁺	49,48 ± 2,68 ⁺⁺	47,56 ± 1,93 ^{+++*}	46,36 ± 1,28 ⁺⁺⁺	50,16 ± 2,13 ^{+++**}
<i>Coeur (% mm)</i>	0,52 ± 0,02	0,57 ± 0,01	0,55 ± 0,04	0,54 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,51 ± 0,02
<i>Reins (% pc)</i>	0,61 ± 0,03	0,46 ± 0,02 ⁺⁺⁺	0,53 ± 0,03	0,51 ± 0,03 ⁺	0,46 ± 0,01 ⁺⁺⁺	0,55 ± 0,03*
<i>Foie (% pc)</i>	2,77 ± 0,24	2,20 ± 0,20	1,80 ± 0,31 ⁺	2,18 ± 0,09 ⁺	2,25 ± 0,13	2,46 ± 0,10
<i>Graisses péri-rénales (% pc)</i>	1,93 ± 0,28	5,65 ± 0,53 ⁺⁺⁺	3,54 ± 0,46 ⁺ *	3,88 ± 0,24 ^{+++**}	4,29 ± 0,37 ⁺⁺⁺	3,84 ± 0,50 ^{+++*}
<i>Graisses péri-cardiques (% pc)</i>	0,04 ± 0,01	0,16 ± 0,02 ⁺⁺⁺	0,14 ± 0,03 ⁺⁺	0,15 ± 0,03 ⁺	0,21 ± 0,05 ⁺⁺	0,17 ± 0,02 ^{+++*}
<i>Graisses mésentériques (% pc)</i>	1,43 ± 0,22	4,27 ± 0,32 ⁺⁺⁺	3,80 ± 0,49 ⁺⁺⁺	3,48 ± 0,32 ⁺⁺⁺	4,44 ± 0,25 ⁺⁺⁺	2,62 ± 0,16 ^{+++**}
<i>Graisses sous-cutanées (% pc)</i>	2,98 ± 0,62	11,66 ± 1,22 ⁺⁺⁺	8,64 ± 1,21 ⁺⁺	9,05 ± 1,36 ⁺⁺	9,58 ± 1,15 ⁺⁺⁺	8,12 ± 1,59 ⁺⁺
<i>Graisses gonadiques (% pc)</i>	2,85 ± 0,36	5,84 ± 0,57 ⁺⁺⁺	5,11 ± 0,62 ⁺⁺	4,83 ± 0,39 ⁺⁺	5,43 ± 0,77 ⁺⁺	4,46 ± 0,32 ^{+++*}
<i>Adiposité (% pc)</i>	9,23 ± 1,24	27,58 ± 1,82 ⁺⁺⁺	21,24 ± 1,93 ^{+++*}	21,40 ± 1,76 ^{+++*}	23,94 ± 0,76 ⁺⁺⁺	18,73 ± 1,90 ^{+++*}
<i>Coeur/graisse péri-cardiques (g.g⁻¹)</i>	4,95 ± 0,38	1,71 ± 0,16 ⁺⁺⁺	2,23 ± 0,42 ⁺⁺⁺	2,27 ± 0,55 ⁺⁺	2,53 ± 1,41	1,60 ± 0,24 ⁺⁺⁺
<i>Reins/graisse péri-rénales (g.g⁻¹)</i>	0,31 ± 0,05	0,09 ± 0,01 ⁺⁺⁺	0,16 ± 0,03 ⁺ *	0,14 ± 0,01 ^{+++*}	0,11 ± 0,01 ⁺⁺	0,16 ± 0,03 ⁺ *

Les valeurs sont exprimées sous la forme de moyenne ± ESM, n = 6 – 8. IMC : indice de masse corporelle, pc : poids corporel, mm : masse maigre (carcasse). ⁺ p < 0,05, ⁺⁺ p < 0,01 et ⁺⁺⁺ p < 0,001 : différences significatives par rapport aux rats normaux ; * p < 0,05, ** p < 0,01 et *** p < 0,001 : différences significatives par rapport au groupe de rats obèses recevant de l'eau distillée.

III.1.5.2. Effets de l'extrait sur le métabolisme du glucose chez les rats obèses

a)-Effets curatifs de l'extrait de *F. tessmannii* sur la sensibilité à l'insuline

Le test de tolérance à l'insuline (ITT) a révélé que les rats néonataux ayant reçu du GMS présentent au bout de 21 semaines d'âge, une intolérance à l'insuline (Figure 50). Les pourcentages de réduction de la glycémie par rapport à l'instant initial (100 % à $t = 0$ min) étaient de $92,28 \pm 5,53$ % vs. $104,46 \pm 5,56$ % (15 min), $64,87 \pm 5,53$ % vs. $86,19 \pm 4,21$ % (30 min) et $52,61 \pm 2,32$ % vs. $76,51 \pm 3,75$ % (60 min) respectivement chez les groupes normaux et obèses - GMS (Figure 50A). La vitesse de disparition du glucose plasmatique était plus faible dans le groupe de rats obèses - GMS par rapport à celui des rats normaux (Figure 50C). Dans l'intervalle 15 - 30 min, une baisse significative ($p < 0,05$) de la constante de disparition du glucose plasmatique ($K_{ITT} = 0,97 \pm 0,43$ %. min^{-1}) a été observée chez les rats obèses comparativement aux normaux ($K_{ITT} = 2,76 \pm 0,38$ %. min^{-1}) à la 27^{ème} semaine. L'administration, aussi bien de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* que de l'orlistat ou du telmisartan a augmenté la sensibilité à l'insuline chez les rats obèses (Figure 50B, C). L'extrait de plante a induit une augmentation du K_{ITT} dans l'intervalle 15 – 30 min de 34,02 % et 62,89 % et dans l'intervalle 0 – 60 min, de 82,35 % et 79,41 % respectivement pour les doses de 100 et 200 mg.kg⁻¹. L'aire sous la courbe (AUC) chez les rats traités à l'insuline a augmenté ($p < 0,01$), comparé au groupe de rats obèses n'ayant reçu que de l'eau distillée (Figure 50C). Le traitement à l'orlistat ou au telmisartan des rats obèses a entraîné une diminution significative ($p < 0,05$) de l'AUC de 19,25 % et 17,07 % comparativement aux rats obèses ne recevant que de l'eau distillée.

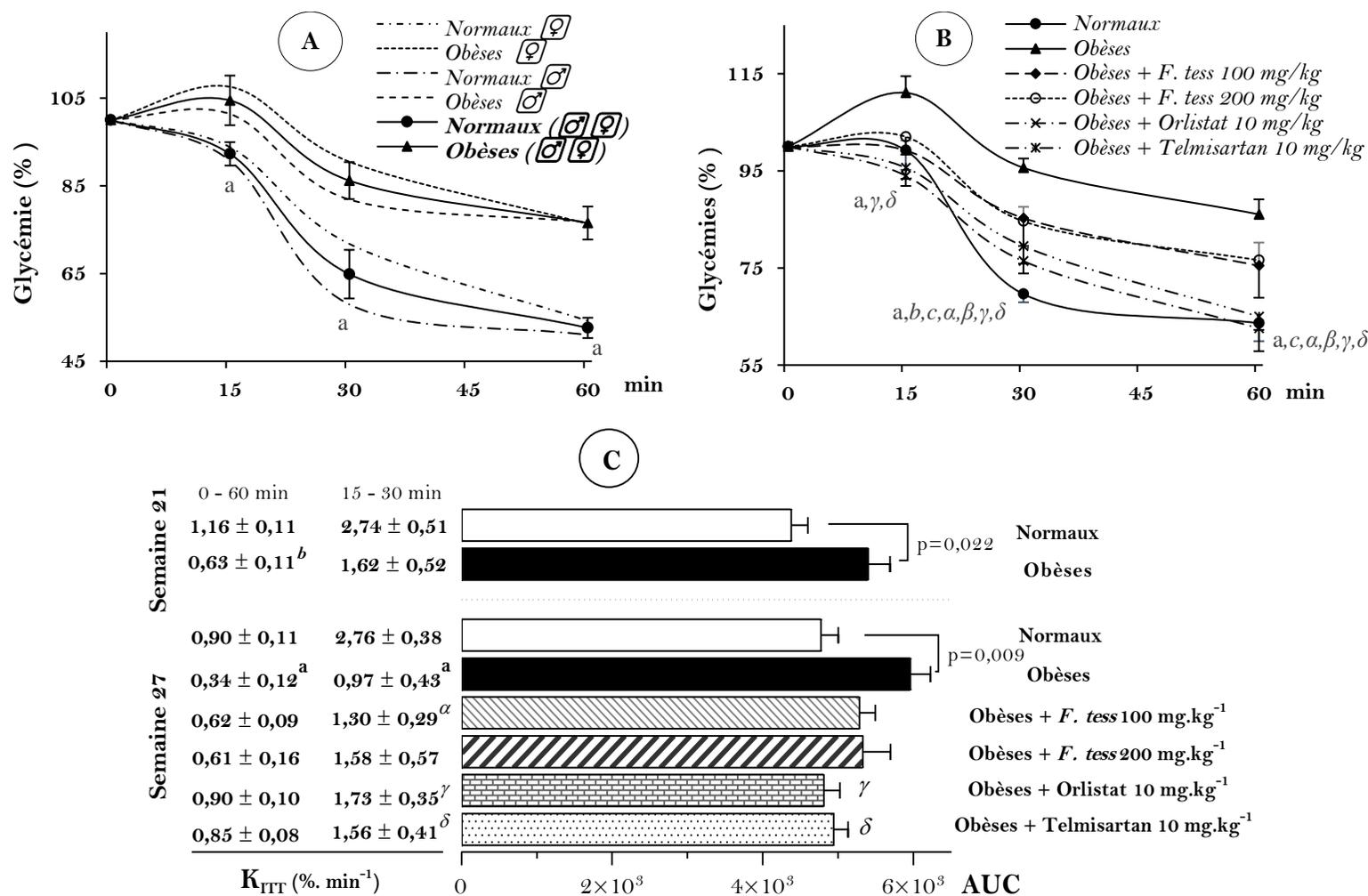


Figure 50 : Effets curatifs de *F. tessimannii* sur la sensibilité à l'insuline aux semaines 21 (A) et 27 (B), et Aires sous la courbe (AUC, C) et vitesses de disparition du glucose plasmatique (K_{ITT}) correspondantes. Chaque point, barre ou valeur représente la moyenne ± ESM, n = 6 - 10. ♀ : rats femelles ; ♂ : rats mâles. ^{a,b,c} p < 0,05 : respectivement pour les groupes Obèses, *F. tess* (*F. tessimannii*) 100 et 200 mg.kg⁻¹ par rapport aux rats normaux et ^{α,β,γ,δ} p < 0,05 : respectivement pour les groupes *F. tess* 100 et 200 mg.kg⁻¹, orlistat, et telmisartan par rapport aux rats obèses.

b)- Effets de *F. tessmannii* sur la surcharge orale de glucose

Il a été observé dès la semaine 21 une augmentation du glucose plasmatique qui atteint 21,70 % à la 27^{ème} semaine (Figures 51A, B, à t_0). L'ingestion du glucose (3 g.kg^{-1}) a induit un pic plasmatique de glucose après 30 min chez les témoins non obèses. Dans le groupe témoin obèse-GMS, le pic plasmatique maximal de glucose a été obtenu à la 120^{ème} min (Figure 51B). La glycémie est restée significativement élevée chez le témoin obèses - GMS deux et trois heures après ingestion de glucose par rapport au témoin normal. Les taux de glycémie plasmatique étaient de 18,73 % à la 120^{ème} min et de 17,65 % à la 180^{ème} min supérieures par rapport au témoin normal. L'extrait de *F. tessmannii* a significativement ($p < 0,05$) réduit la glycémie plasmatique élevée chez les rats obèses – GMS (Figures 51B, à t_0) et réduit le délai d'apparition du pic plasmatique maximal de glucose par rapport aux rats obèses sans traitement pharmacologique. Deux heures après ingestion de glucose, la concentration plasmatique de glucose était de 15,74 % et de 13,94 % inférieure à celle des témoins obèses chez ceux ayant reçu l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 200 mg.kg^{-1} . La quantité de glucose plasmatique évaluée par l'AUC dans les différents groupes de rats obèses traités est inférieure à celle des rats obèses témoins (Figure 51C). L'extrait à la dose de 200 mg.kg^{-1} et le telmisartan ont induit une baisse significative ($p < 0,05$) de l'AUC respectivement de 14,56 % et de 13,27 % par rapport au témoin obèse – GMS.

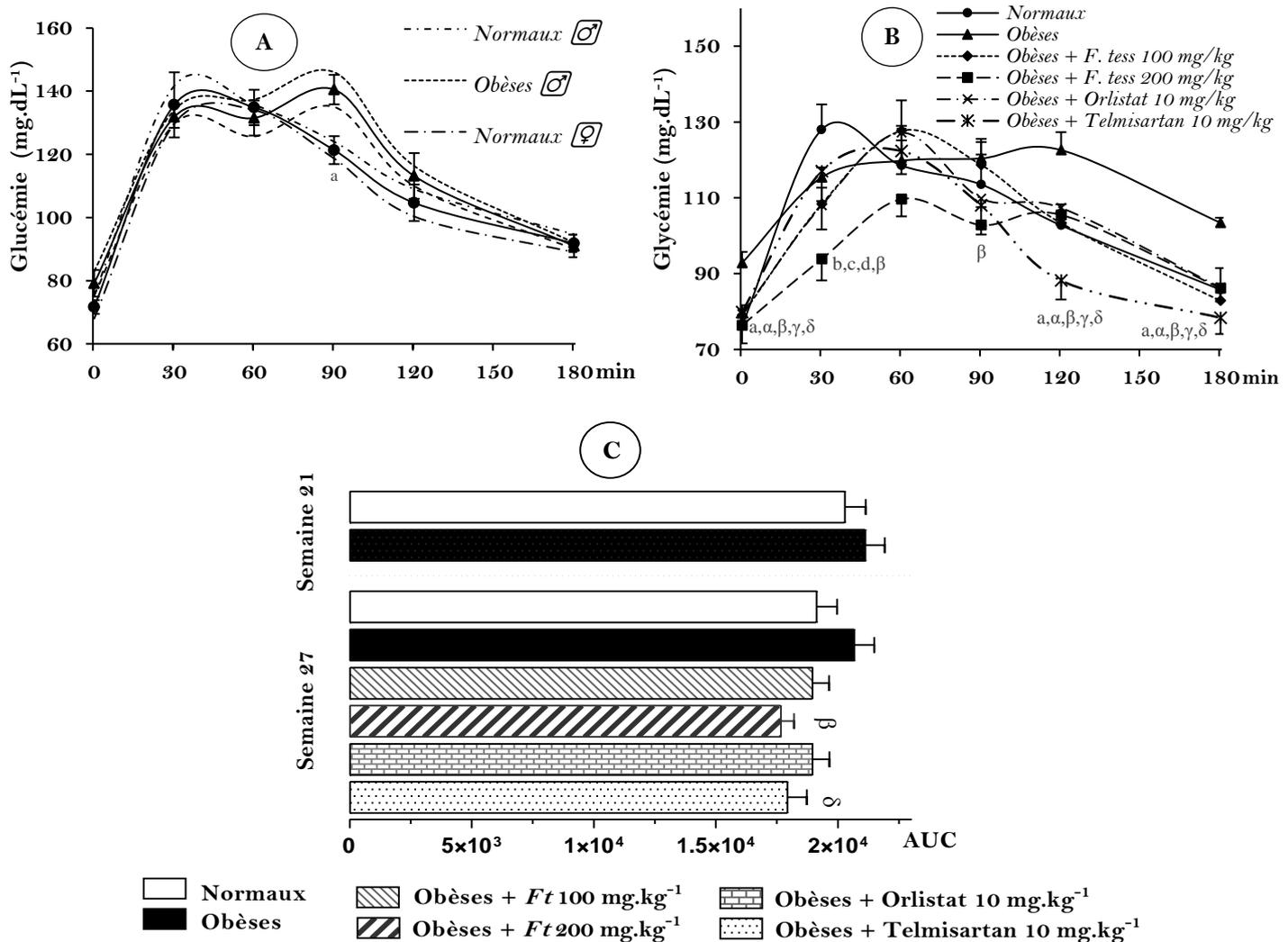


Figure 51 : Effets de *F. tessmannii* sur la glycémie et la tolérance au glucose aux semaines 21 (A) et 27 (B), et Aires sous la courbe (AUC, C) correspondantes. Chaque point ou barre représente la moyenne \pm es, n = 6 - 10. ♀ : rats femelles ; ♂ : rats mâles. ^{a,b,c,d,e} p < 0,05 : respectivement pour les groupes Obèses, *F. tess* (*F. tessmannii*) 100 et 200 mg.kg⁻¹, orlistat et telmisartan par rapport aux rats normaux et ^{a, α , β , γ , δ} p < 0,05 : respectivement pour les groupes *F. tess* 100 et 200 mg.kg⁻¹, orlistat, et telmisartan par rapport aux rats obèses

III.1.5.3. Effets de *Fagara tessmannii* sur le profil lipidique des rats rendus obèses

Il ressort du Tableau XXXVII que les rats témoins obèses ont présenté une augmentation significative du taux de cholestérol total (48,43 %, p < 0,001), des triglycérides (72,67 %, p < 0,001), des indices des risques cardiovasculaire (91,92 %, p < 0,001) et coronarien (49,33 %, p < 0,01), et une diminution du taux de HDL-cholestérol (40,80 %, p < 0,01) par rapport au groupe témoin. L'extrait aqueux de *F. tessmannii* (100 et 200 mg.kg⁻¹) a significativement augmenté le taux de HDL-cholestérol (87,18 et 93,99 %, p < 0,001,

respectivement) tandis qu'une réduction en triglycérides (29,91 % et 25,82 %, $p < 0,01$, respectivement) et en cholestérol total (21,39 % et 26,66 %, $p < 0,001$, respectivement) a été observée par rapport aux rats obèses traités à l'eau distillée. Les indices des risques cardiovasculaire et coronarien ont diminués significativement chez les rats obèses traités à l'extrait comparativement au témoin négatif. Dans cette étude, le telmisartan tout comme l'orlistat utilisé dans les mêmes conditions que l'extrait de plante a diminué significativement le taux de cholestérol et augmenté le taux de HDL-cholestérol. Le telmisartan a en plus réduit par rapport au témoin négatif le taux de triglycérides, de VLDL-cholestérol, de LDL-cholestérol et l'indice de risque cardiovasculaire.

Tableau XXXVII : Effets de *Fagara tessmannii* sur le profil lipidique des rats obèses

	<i>Normaux</i>		<i>Obèses</i>			
	<i>DH₂O</i> 10 mL.kg ⁻¹	<i>DH₂O</i> 10 mL.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 100 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 200 mg.kg ⁻¹	<i>Orlistat</i> 10 mg.kg ⁻¹	<i>Telmisartan</i> 10 mg.kg ⁻¹
Profil lipidique (mg.dL⁻¹)						
<i>Triacylglycérols</i>	129,67 ± 5,42	223,89 ± 11,36 ⁺⁺⁺	156,92 ± 7,61 ^{***}	167,74 ± 8,16 ^{**}	224,83 ± 13,22 ⁺⁺⁺	37,98 ± 7,47 ^{***}
<i>Cholestérol total</i>	85,03 ± 2,86	126,21 ± 6,03 ⁺⁺⁺	99,21 ± 3,62 ^{***}	92,57 ± 1,65 ^{***}	93,28 ± 4,44 ^{***}	78,38 ± 5,47 ^{***}
<i>HDL-cholestérol</i>	19,80 ± 0,74	11,72 ± 0,62 ⁺⁺	21,93 ± 1,18 ^{***}	22,73 ± 1,79 ^{***}	20,19 ± 1,50 ^{***}	20,54 ± 1,05 ^{***}
<i>LDL-cholestérol</i>	42,61 ± 3,62	54,12 ± 2,05	49,57 ± 4,33	42,49 ± 5,08	45,21 ± 4,71	29,98 ± 3,72 ^{**}
<i>VLDL-cholestérol</i>	27,03 ± 1,72	44,78 ± 3,22 ⁺⁺	29,64 ± 2,24 ^{**}	31,80 ± 2,72 [*]	44,97 ± 3,37 ⁺⁺⁺	29,51 ± 2,62 ^{**}
Risques vasculaires						
<i>Index du Risque Cardiovasculaire</i>	8,26 ± 1,29	15,85 ± 2,34 ⁺⁺⁺	8,61 ± 0,93 ^{**}	6,52 ± 0,63 ^{***}	14,86 ± 0,92 ⁺⁺	7,00 ± 1,13 ^{***}
<i>Index du Risque Coronarien</i>	1,83 ± 0,03	2,73 ± 0,13 ⁺⁺	1,79 ± 0,15 ^{**}	1,64 ± 0,06 ^{***}	2,36 ± 0,33	2,10 ± 0,14
<i>Index Athérogène</i>	0,37 ± 0,05	0,36 ± 0,04	0,33 ± 0,03	0,36 ± 0,06	0,48 ± 0,14	0,55 ± 0,04

Chaque valeur est exprimée sous forme de moyenne ± esm, n = 6 - 8. ⁺⁺p < 0,01 et ⁺⁺⁺p < 0,001 : différences significatives par rapport aux rats normaux; *p < 0,05, **p < 0,01 et ***p < 0,001 : différences significatives par rapport aux rats obèses.

III.1.5.4. Effets de *F. tessmannii* sur quelques marqueurs biochimiques des fonctions hépatique, rénale et intestinale chez l'animal obèse

Aucune différence significative n'a été observée entre les concentrations sériques des protéines et de créatinine des rats normaux et celles des rats obèses (Tableau XXXVIII). Il a cependant été observé une baisse significative du taux de créatinine dans le groupe de rats obèses traité à l'orlistat par rapport aux rats obèses non traités. Les activités sériques des transaminases (ASAT et ALAT) et intestinale de la phosphatase alcaline n'ont présenté aucune modification significative entre les différents groupes.

Tableau XXXVIII : Quelques paramètres des fonctions hépatique, rénale et intestinale des rats obèses traités et non traités

	Normaux		Obèses			
	DH ₂ O 10 mL.kg ⁻¹	DH ₂ O 10 mL.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 100 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 200 mg.kg ⁻¹	Orlistat 10 mg.kg ⁻¹	Telmisartan 10 mg.kg ⁻¹
Concentrations						
Protéines (mg.dL ⁻¹)	65,15 ± 3,29	56,21 ± 2,98	64,02 ± 7,15	62,88 ± 3,66	53,49 ± 1,20 ⁺⁺	56,25 ± 4,11
Créatinine (μM)	146,05 ± 4,73	134,45 ± 4,50	132,98 ± 3,53 ⁺	138,98 ± 9,73	113,49 ± 6,28 ^{++*}	131,96 ± 5,06
ALAT (U.L ⁻¹)	112,16 ± 0,45	113,75 ± 1,10	112,22 ± 1,53	116,69 ± 0,64	112,33 ± 1,74	118,01 ± 0,71
ASAT (U.L ⁻¹)	23,50 ± 0,34	21,86 ± 1,01	23,77 ± 1,79	24,45 ± 0,74	24,05 ± 2,08	22,95 ± 0,91
PAL intestinale (U.L ⁻¹)	16,09 ± 1,07	15,41 ± 0,77	15,48 ± 0,61	14,98 ± 0,83	15,68 ± 0,67	15,24 ± 0,99

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ESM, n = 6 – 8. ⁺p < 0,05 et ⁺⁺p < 0,01 : différences significatives par rapport au groupe de rats normaux ; *p < 0,05 : différence par rapport au groupe de rats obèses.

III.1.5.5. Effets de *F. tessmannii* sur l'ionogramme des rats rendus obèses

L'injection de GMS a conduit au bout de 27 semaines à une augmentation significative de la concentration sérique en ions sodium (p < 0,001), chlorure (p < 0,001), magnésium (p < 0,01) et calcium (p < 0,01) et à une diminution (p < 0,001) de celle des ions potassium comparé aux rats normaux. L'administration de l'extrait de *F. tessmannii* (100 ou 200 mg.kg⁻¹) ou de l'orlistat ou de telmisartan a entraîné une diminution significative de l'hypernatrémie et de l'hypokaliémie comparativement aux rats obèses non traités (Tableau XXXIX). L'extrait, l'orlistat et le telmisartan ont également entraîné une diminution des taux sériques d'ions Cl⁻ (p < 0,05) par rapport aux rats obèses témoins. L'extrait de plante à la dose de 100 mg.kg⁻¹ et le telmisartan ont entraîné une baisse significative de la calcémie par rapport aux rats témoins obèses tandis que le traitement à l'orlistat a accentué l'hypercalcémie provoquée par le GMS chez les rats obèses.

Tableau XXXIX : Effets de *Fagara tessmannii* sur l'ionogramme des rats rendus obèses

	Normaux		Obèses			
	DH ₂ O 10 mL.kg ⁻¹	DH ₂ O 10 mL.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 100 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 200 mg.kg ⁻¹	Orlistat 10 mg.kg ⁻¹	Telmisartan 10 mg.kg ⁻¹
Concentrations						
Mg ²⁺ (mg.dL ⁻¹)	2,06 ± 0,09	2,83 ± 0,24 ⁺⁺	2,47 ± 0,08 ⁺⁺	2,61 ± 0,10 ⁺⁺	2,61 ± 0,14 ⁺⁺	2,48 ± 0,10 ⁺⁺
Ca ²⁺ (mM)	3,08 ± 0,19	5,52 ± 0,67 ⁺⁺	3,72 ± 0,39 [*]	4,57 ± 0,30 ⁺⁺	7,17 ± 0,61 ⁺⁺⁺	2,97 ± 0,22 ^{**}
K ⁺ (mM)	13,45 ± 0,62	6,86 ± 0,37 ⁺⁺⁺	15,10 ± 2,94 ^{**}	13,30 ± 1,38 ^{***}	15,75 ± 1,71 ^{***}	9,63 ± 1,17 ⁺⁺⁺
Cl ⁻ (mM)	74,48 ± 2,05	104,21 ± 2,70 ⁺⁺⁺	82,65 ± 3,24 ^{****}	92,12 ± 4,17 ^{++*}	83,52 ± 1,24 ⁺⁺⁺⁺	77,95 ± 2,30 ^{***}
Na ⁺ (mM)	169,86 ± 9,74	270,83 ± 12,59 ⁺⁺⁺	114,47 ± 13,67 ⁺⁺⁺⁺	142,36 ± 18,10 ^{***}	144,54 ± 9,93 ^{***}	71,01 ± 10,05 ⁺⁺⁺⁺

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ESM, n = 6 – 8. ⁺p < 0,05, ⁺⁺p < 0,01 et ⁺⁺⁺p < 0,001 : différences significatives par rapport au groupe de rats normaux ; * p < 0,05, ** p < 0,01 et *** p < 0,001 : différences significatives par rapport au groupe de rats obèses.

III.1.5.6. Effets de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque des rats rendus obèses

La Figure 52 résume les effets de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque des rats obèses. L'administration du glutamate monosodique a entraîné par rapport au témoin normal une augmentation significative de la pression artérielle après 27 semaines. Il a été relevé une augmentation de 21,92 % ($p < 0,001$), de 29,71 % ($p < 0,05$), et de 11,79 % ($p > 0,05$) respectivement de la PAS, de la PAD et de la pression artérielle pulsée par rapport aux rats normaux. Le traitement par l'extrait de *F. tessmannii* durant 6 semaines a entraîné une réduction significative de la PAS ($p < 0,01$) et de la pression artérielle pulsée ($p < 0,05$) comparativement aux rats témoins obèses. La PAD a diminué significativement de 15,29 % ($p < 0,05$) après le traitement avec la dose de 100 mg.kg^{-1} par rapport aux rats obèses traités à l'eau distillée. L'orlistat et le telmisartan ont également réduit significativement la PAS et la PAD des rats obèses. Seul le telmisartan a réduit de façon significative la pression artérielle pulsée. Aucune variation significative n'a été constatée sur la fréquence cardiaque dans les différents groupes.

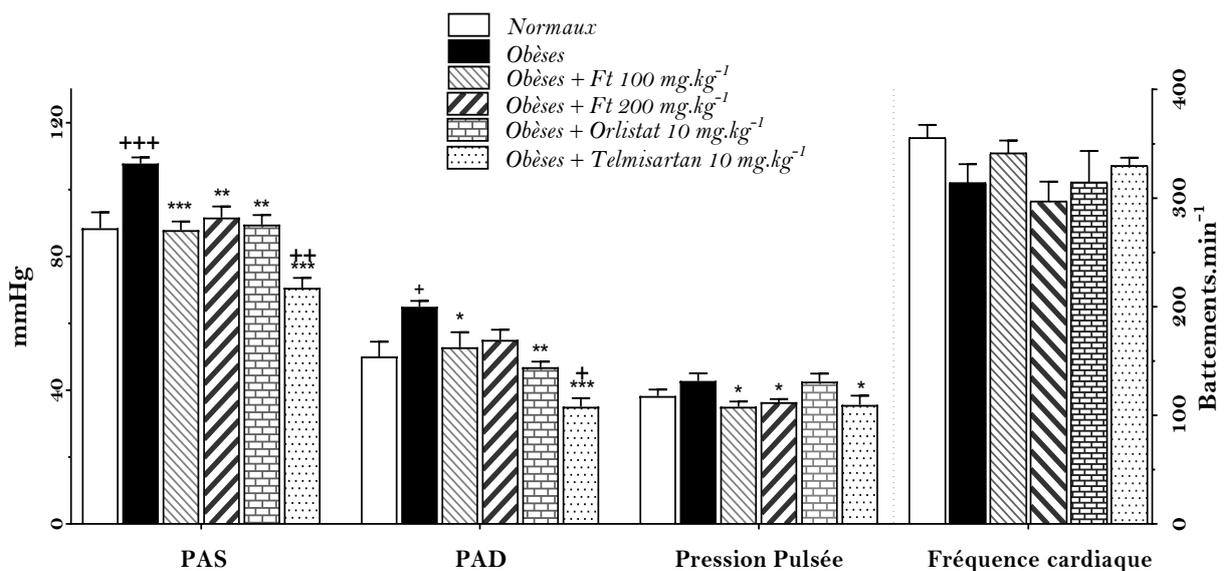


Figure 52 : Effets de *F. tessmannii* sur les paramètres hémodynamiques chez les rats obèses. Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n = 6 - 8$. PAS : pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), *Ft* : *Fagara tessmannii*, ⁺ $p < 0,05$, ⁺⁺ $p < 0,01$ et ⁺⁺⁺ $p < 0,001$: différences significatives par rapport aux rats normaux ; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: différences significatives par rapport au groupe de rats obèses.

III.1.5.7. Effets de l'extrait de *F. tessmannii* sur la réactivité vasculaire des rats rendus obèses

a)-Effets de *Fagara tessmannii* sur la réponse contractile aortique médiée par les récepteurs α -adrénergiques chez les rats obèses

La contraction des anneaux d'aorte isolée induite par la phényléphrine (Phe) a été significativement élevée chez les rats rendus obèses par rapport aux rats normaux (Figure 53A). Il a été noté une diminution significative ($p < 0,05$) de la puissance (pD_2) et une augmentation significative de l'efficacité (réponse maximale, C_{max}) de la réponse vasoconstrictrice induite par la stimulation α -adrénergique chez les rats obèses par rapport aux rats normaux (Figure 53B). L'aire sous la courbe (AUC) a été significativement élevée (63,85 %, $p < 0,05$) chez les rats obèses par rapport aux rats normaux. L'administration de l'extrait de *F. tessmannii* (100 ou 200 mg.kg⁻¹) a été significativement réduite ($p < 0,01$) l'AUC (Figure 53B). Il ressort de ces graphes que l'extrait de plante a réduit l'efficacité de la réponse contractile à la Phe chez les rats obèses plus que l'orlistat et le telmisartan. La C_{max} de $53,6 \pm 6,3$ % sur l'aorte des rats témoins obèses était de $24,8 \pm 4,1$ % chez ceux traités à la dose de 100 mg.kg⁻¹ et de $30,1 \pm 5,3$ % chez les rats obèses qui ont reçu la dose de 200 mg.kg⁻¹.

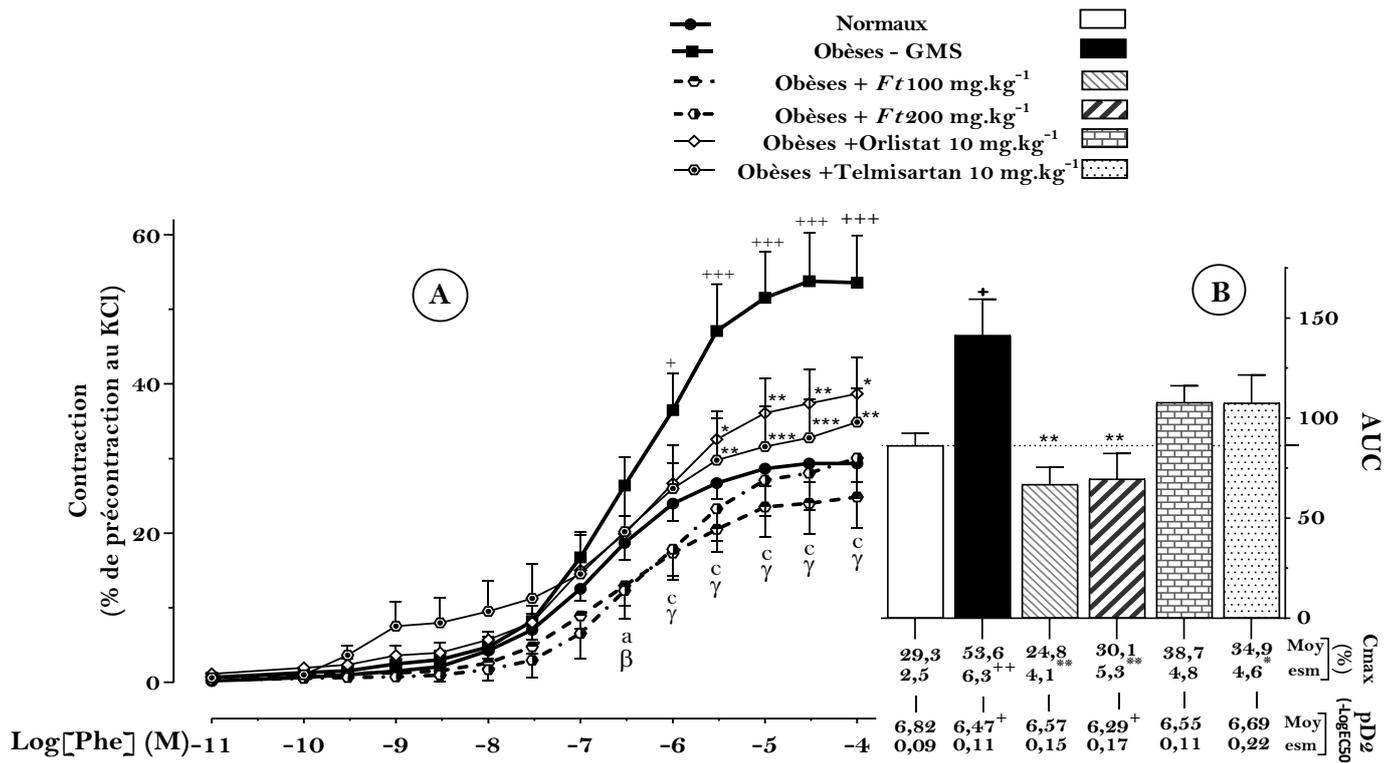


Figure 53 : Effets de *F. tessmannii* sur la réponse contractile α -adrénergique des rats obèses.

Courbes de contractions (A), puissance (pD2), efficacité (contraction maximale, Cmax) et aires sous la courbe (AUC) (B) de la contraction induite par la phényléphrine (Phe) sur les anneaux d'aortes isolées des rats obèses. Chaque point ou barre représente la moyenne \pm esm (n = 8 - 13); *Ft*: *Fagara tessmannii*; ⁺p < 0,05; ⁺⁺p < 0,01 et ⁺⁺⁺p < 0,001 : différences significatives par rapport aux rats normaux; a et c : *Ft*100 vs Obèses; β et γ : *Ft*200 vs Obèses; ^{a,*}p < 0,05, ^{β ,**}p < 0,01 et ^{c, γ ,***}p < 0,001 : différences significatives par rapport aux rats obèses.

b)- Effets de *F. tessmannii* sur la réponse vasorelaxante induite par l'acétylcholine ou le nitroprussiate de sodium sur les anneaux d'aorte isolée des rats rendus obèses

Comme le montrent les Figures 54A et 54B, le nitroprussiate de sodium (SNP), un donneur d'oxyde nitrique, a induit une vasorelaxation significativement supérieure des anneaux de rats témoins obèses comparée aux rats témoins non obèses. La pD2 était de $7,05 \pm 0,19$ sur aorte de rat normal contre $7,69 \pm 0,17$ et le pourcentage de relaxation maximale respectivement de $104,08 \pm 6,19$ et de $145,80 \pm 11,04$ sur aortes des rats normaux et rendus obèses. L'AUC de l'activité vasorelaxante a augmenté de 44,11 % (p < 0,01) par rapport aux rats normaux. L'extrait de plante a réduit l'AUC de la vasorelaxation induite par le SNP de 10,49 % (p > 0,05) à la dose de 100 mg.kg⁻¹ et de 33,42 % (p < 0,01) à la dose de 200 mg.kg⁻¹ comparativement aux rats témoins obèses.

Aucune différence significative n'a été observée dans la vasodilatation induite par l'acétylcholine (ACh) entre les rats témoins, les rats obèses et traités à l'extrait de plante (Figures 54C, D). L'effet globale (AUC) de la vasorelaxation induite par l'ACh était significativement réduit ($p < 0,05$) dans le groupe de rats traités à l'orlistat par rapport aux rats témoins obèses. Les traitements à l'orlistat et au telmisartan ont réduit significativement la vasorelaxation induite par l'ACh ($p < 0,05$) par rapport au groupe de rats normaux.

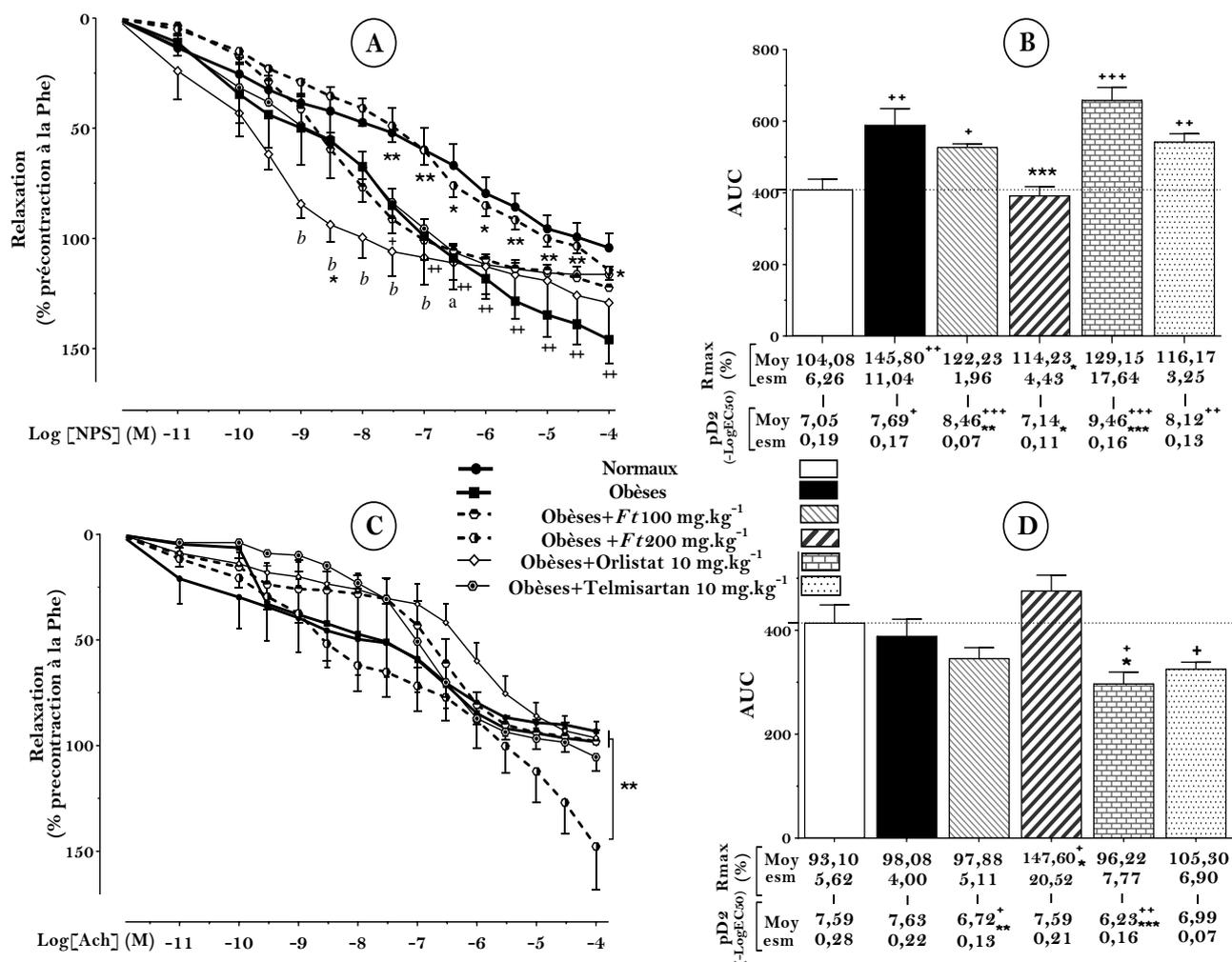


Figure 54 : Effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Fagara tessmannii* sur la réponse vasorelaxante induite par le nitroprussiate de sodium (SNP, A) ou l'Acétylcholine (ACh, C) sur les anneaux d'aortes de rats obèses précontractés à la phényléphrine (Phe) et Aires sous la courbe (AUC), puissance (pD2) et efficacité (relaxation maximale, Rmax) (B et D) respectivement associées. Ft : *F. tessmannii*. Chaque point représente la moyenne \pm esm, $n = 5 - 10$. ⁺ $p < 0,05$, ⁺⁺ $p < 0,01$ et ⁺⁺⁺ $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats normaux ; ^a $p < 0,05$ et ^b $p < 0,01$: orlistat vs Normaux ; ^{*} $p < 0,05$, ^{**} $p < 0,01$ et ^{***} $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe de rats obèses.

III.1.5.8. Effets de l'extrait de plante sur les paramètres hématologiques des rats obèses

Comme indiqué dans le Tableau XL, les animaux devenus obèses 5 mois après les injections sous-cutanées de glutamate monosodique pendant la période néonatale ont présenté

une diminution significative ($p < 0,05$) du nombre de monocytes ($1,83 \pm 0,29 \times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ contre $3,67 \pm 0,55 \times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ chez les témoins normaux) et une augmentation non significative du nombre de granulocytes de 35,83 % par rapport aux rats normaux. L'administration de l'extrait de plante, de l'orlistat ou du telmisartan a significativement diminué par rapport au témoin normal et au témoin négatif le taux de monocytes. L'extrait à la dose de 100 mg.kg^{-1} a également diminué significativement le nombre de granulocytes par rapport au témoin obèse. Aucune variation significative du taux de globules rouges, de l'hématocrite, de l'hémoglobine ainsi que les autres paramètres érythrocytaires n'a été observée entre les différents groupes.

Les animaux obèses ont présenté une augmentation du nombre de plaquettes (15,54 %, $p > 0,05$) et de la thrombocrite par rapport aux animaux normaux. Le traitement par l'extrait de *Fagara tessmannii* a induit une diminution significative du volume plaquettaire moyen.

Tableau XL : Effets de l'extrait de *F. tessmannii* sur les paramètres hématologiques chez les rats obèses

	Normaux		Obèses			
	DH ₂ O 10 mL.kg ⁻¹	DH ₂ O 10 mL.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 100 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 200 mg.kg ⁻¹	Orlistat 10 mg.kg ⁻¹	Telmisartan 10 mg.kg ⁻¹
Leucocytes						
Leucocytémie ($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	16,70±3,33	14,33±2,23	8,90±1,59 ⁺	12,85±3,60	6,78±1,52 ⁺ *	13,84±3,56
Lymphocytes ($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	9,97±2,65	8,33±1,27	7,24±1,23	7,98±2,55	5,30±1,87	9,62±2,97
Granulocytes ($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	3,07±0,79	4,17±1,49	0,94±0,23 ^{***}	3,06±1,77	1,06±0,66	2,82±0,98
Monocytes ($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	3,67±0,55	1,83±0,29 ⁺	0,72±0,18 ^{+++*}	1,02±0,19 ^{++*}	0,42±0,07 ^{++++*}	1,40±0,33 ⁺⁺
Lymphocytes (%)	58,67±5,24	58,50±3,72	83,46±2,26 ^{++++*}	66,74±6,74	70,28±16,95	61,84±14,92
Granulocytes (%)	17,33±1,33	26,93±6,14	8,76±1,82 ⁺ *	20,74±4,96	20,84±16,88	12,18±4,52
Monocytes (%)	24,00±6,47	14,57±4,60	7,78±1,02 ⁺	11,72±3,46	8,88±2,85 ⁺	10,72±1,47 ⁺
Erythrocytes						
Erythrocytémie ($\times 10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	8,13±1,03	8,75±0,81	7,81±1,55	6,49±1,05	8,61±0,99	8,40±0,30
Hématocrite (%)	45,80±6,59	48,98±4,56	42,16±8,25	38,10±6,84	48,18±5,51	46,10±1,47
IDR (%)	12,80±0,73	12,66±0,57	12,60±0,40	12,40±0,47	13,10±0,63	12,46±0,53
VGM (μm^3)	55,75±1,03	55,80±0,66	54,20±0,97	57,71±2,11	56,20±0,86	55,20±0,58
HGB (g.dL ⁻¹)	15,10±2,05	16,22±1,39	13,78±2,87	12,46±2,08	13,92±1,84	15,36±1,04
CCMH (g.dL ⁻¹)	33,08±0,76	33,26±0,65	32,22±1,19	33,43±0,70	28,98±1,75	33,24±1,52
TCMH (pg)	18,45±0,38	18,62±0,49	17,42±0,43	19,16±0,54	16,22±0,87	18,28±0,86
Plaquettes sanguines						
Thrombocytémie ($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	668,5±72,4	772,4±138,2	601,5±97,8	649,7±82,6	533,6±50,4	910,4±117,2
Thrombocrite (%)	0,691±0,054	0,798±0,131	0,631±0,120	0,511±0,079	0,551±0,026 ⁺	0,888±0,118
IDP (%)	18,63±5,15	16,66±3,38	19,50±3,96	26,03±3,20	20,38±4,31	24,50±3,03
VPM (μm^3)	10,43±0,43	10,44±0,25	8,96±0,20 ^{**}	8,87±0,28 ^{**}	9,22±0,18 [*]	9,74±0,21

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n = 4 - 7. IDR : indice de distribution des globules rouges, IDP : indice de distribution plaquettaire, VGM : volume globulaire moyen, VPM : volume plaquettaire moyen, HGB : hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine. ⁺ $p < 0,05$, ⁺⁺ $p < 0,01$ et ⁺⁺⁺ $p < 0,001$: différences significatives par rapport aux rats normaux ; * $p < 0,05$, ** $p < 0,05$ et *** $p < 0,001$: différences significativités par rapport aux rats obèses.

III.1.5.9. Effets de *F. tessmannii* sur quelques paramètres tissulaires du statut oxydant chez les rats rendus obèses

a)-Effets sur le taux de protéines totales, le glutathion et l'activité de la catalase

Aucune différence significative n'a été relevée entre la concentration protéique dans les organes investigués entre les différents groupes. La Figure 55 présente une augmentation de 17,74 % ($p > 0,05$) du taux de protéines hépatiques chez les rats obèses que l'administration de l'extrait de plante et des substances de référence a réduit de manière significative. Une diminution de 16,59 % ($p < 0,05$) du taux de protéines cérébrales a été observée chez les rats traités par le telmisartan.

Le taux de glutathion réduit n'a pas été affecté significativement entre les différents groupes expérimentaux. Les traitements ont provoqué dans le foie et le rein une diminution significative de la concentration en glutathion réduit en comparaison avec le groupe des rats témoins obèses et des rats normaux.

L'activité de la catalase a été réduite de façon significative dans le foie des témoins obèses par rapport aux rats normaux. La dose 200 mg.kg^{-1} a augmenté ($p > 0,05$) l'activité de la catalase dans le foie.

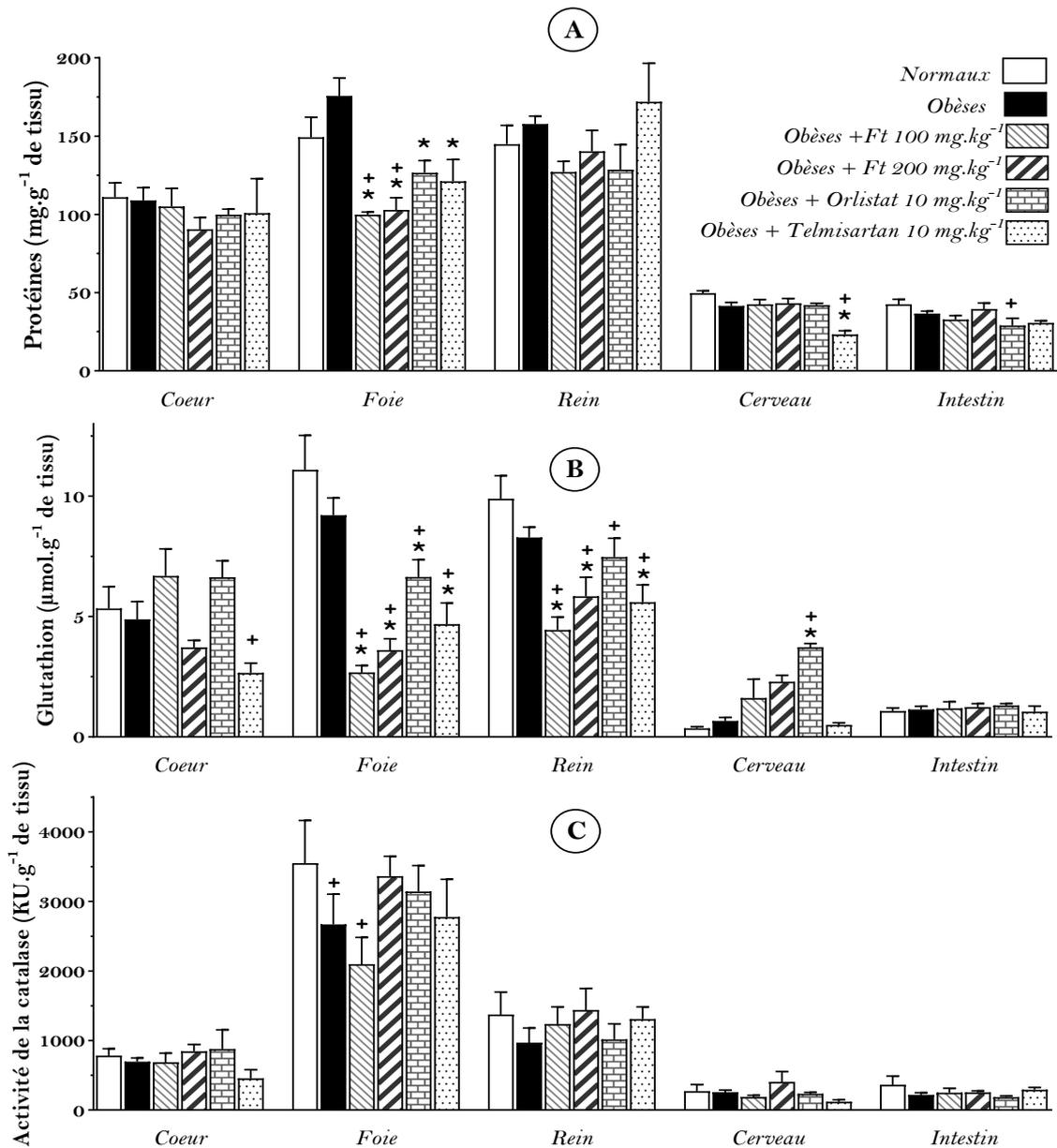


Figure 55 : Teneur tissulaire en protéines (A) et en glutathion réduit (B), et activité tissulaire de la catalase (C). Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n = 6 - 8$. $^+ p < 0,05$: différence significative par rapport aux rats normaux ; $* p < 0,05$: différence significative par rapport aux rats obèses.

b)- Effets des différents traitements sur les nitrites tissulaires

L'obésité chronique a conduit à une diminution significative des taux de nitrites dans le cœur et le cerveau (Figure 56A, D). L'administration de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* n'a pas corrigé de façon significative le taux de nitrites dans ces deux organes. Aucune différence significative n'a été relevée entre tous les groupes concernant le taux de nitrites hépatique et rénal ; excepté chez le groupe des rats obèses traités au Telmisartan qui a présenté au niveau hépatique une diminution significative du taux de nitrites par rapport aux rats normaux (Figure 56B) et au niveau rénal une augmentation significative du taux de nitrites par rapport

au groupe des rats obèses ayant uniquement reçu de l'eau distillée (Figure 56C). Dans l'intestin le taux de nitrites était élevé ($p < 0,05$) chez les rats obèses traités à l'orlistat comparé aux rats normaux (Figure 56E).

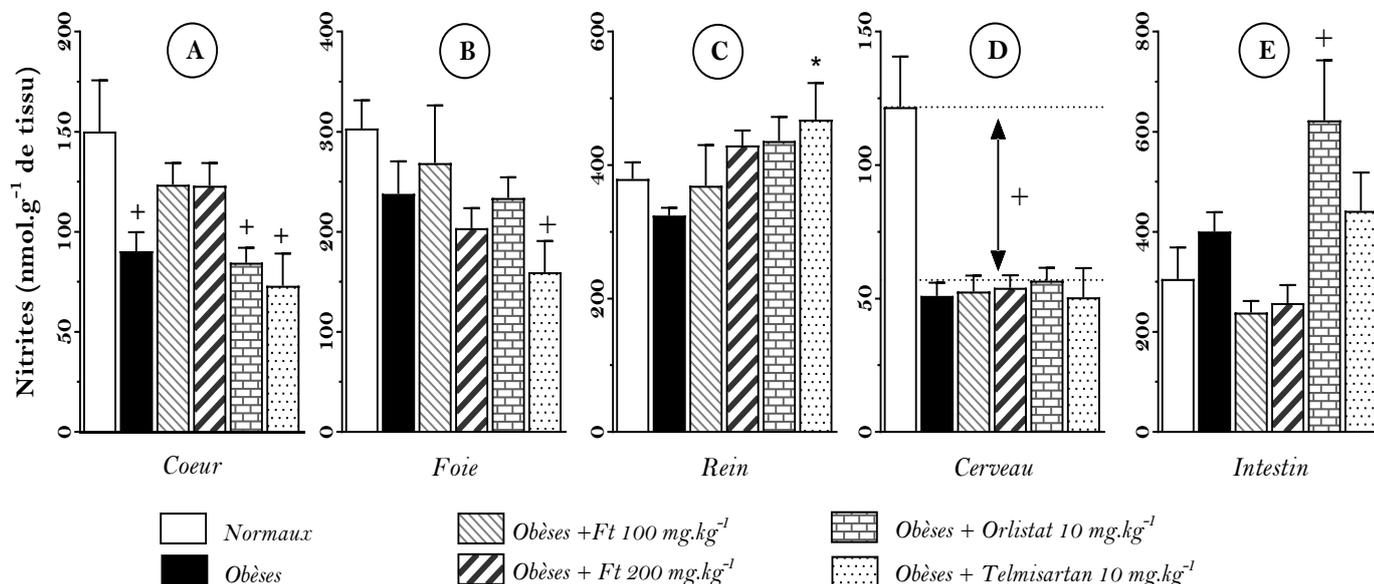


Figure 56 : Effets de l'extrait de *Fagara tessmannii* sur la concentration tissulaire en nitrites. Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n = 6 - 8$. ⁺ $p < 0,05$: différence significative par rapport aux rats normaux et * $p < 0,05$: différence significative par rapport aux rats obèses.

c)- Effets sur le taux de malondialdéhyde

Le taux de malondialdéhyde (MDA) (Figure 57) a augmenté dans le cœur ($p > 0,05$), le foie ($p < 0,05$) et le rein ($p < 0,05$) des témoins négatifs en comparaison avec les rats normaux. L'administration de l'extrait de *Fagara tessmannii* à la dose de 100 mg.kg^{-1} aux rats obèses a entraîné une diminution significative du taux de MDA dans le cœur et le rein. La dose de 200 mg.kg^{-1} a diminué significativement le taux de MDA dans le foie et le rein comparativement aux témoins obèses.

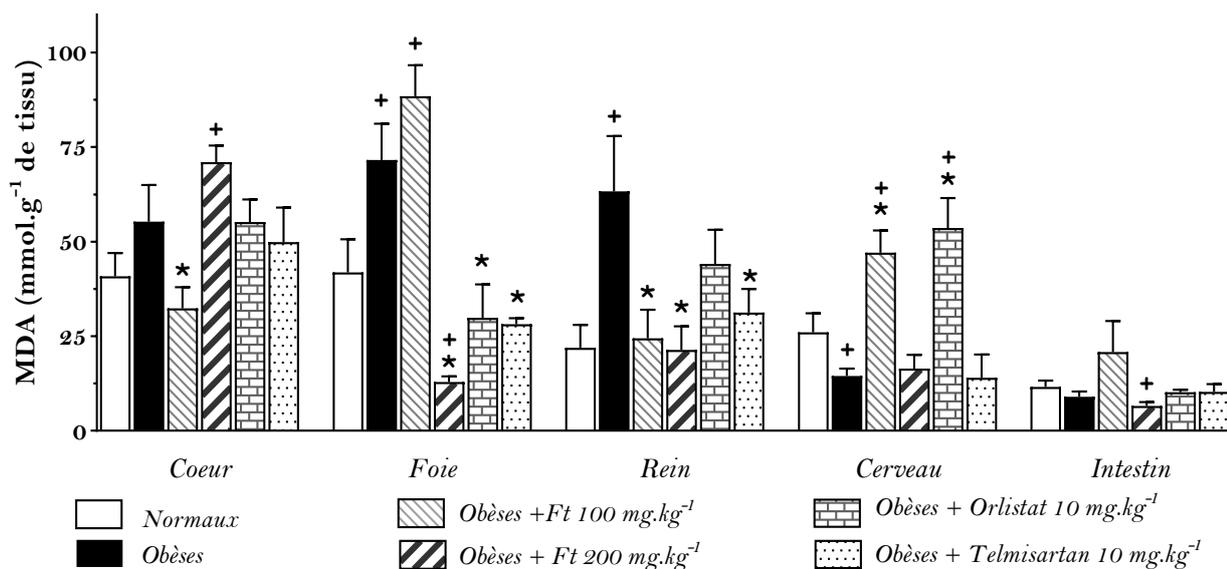


Figure 57 : Effets de l'extrait de *Fagara tessmannii* sur la quantité de malondialdéhyde (MDA). Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n = 6 - 8. + p < 0,05 : différence significative par rapport aux rats normaux et * p < 0,05 : significativité par rapport aux rats obèses.

III.1.6. Profil toxicologique de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii*

III.1.6.1. Toxicité aigüe de l'extrait de *Fagara tessmannii*

L'administration unique de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* à la dose de 2000 mg.kg⁻¹ n'a entraîné aucun décès chez les rats après deux semaines d'observations. L'évolution pondérale consignée sur la Figure 58 ne montre aucune différence significative entre les animaux traités à l'extrait et leurs témoins des deux sexes.

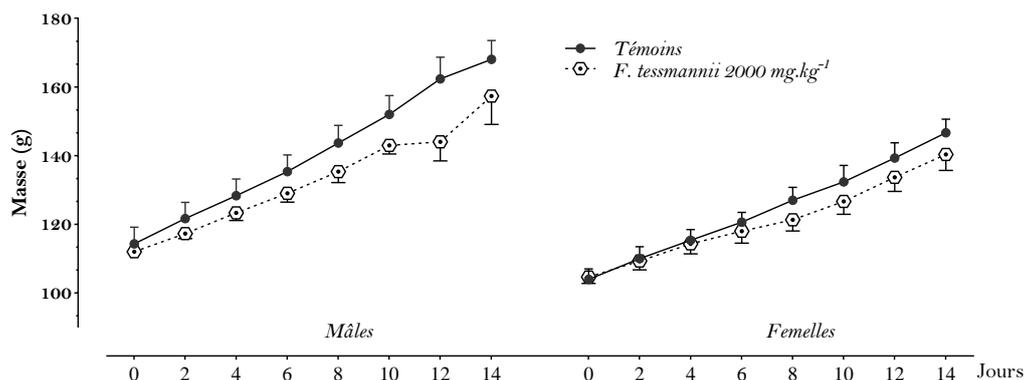


Figure 58 : Effets de l'administration aigüe de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur l'évolution pondérale. Chaque point représente la moyenne \pm ESM, n = 3.

III.1.6.2. Toxicité subaiguë de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii*

a)-Effets de *F. tessmannii* sur l'évolution pondérale

La Figure 59 présente l'évolution pondérale des rats traités à l'extrait de la plante. Il en ressort que l'administration à différentes doses (100, 200, 400 mg.kg⁻¹) de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* pendant 28 jours n'a pas entraîné une modification significative de l'évolution pondérale chez les rats aussi bien chez les rats mâles que chez les rats femelles comparés aux groupes témoins. Il en a été de même deux semaines après l'arrêt des traitements chez les groupes satellites.

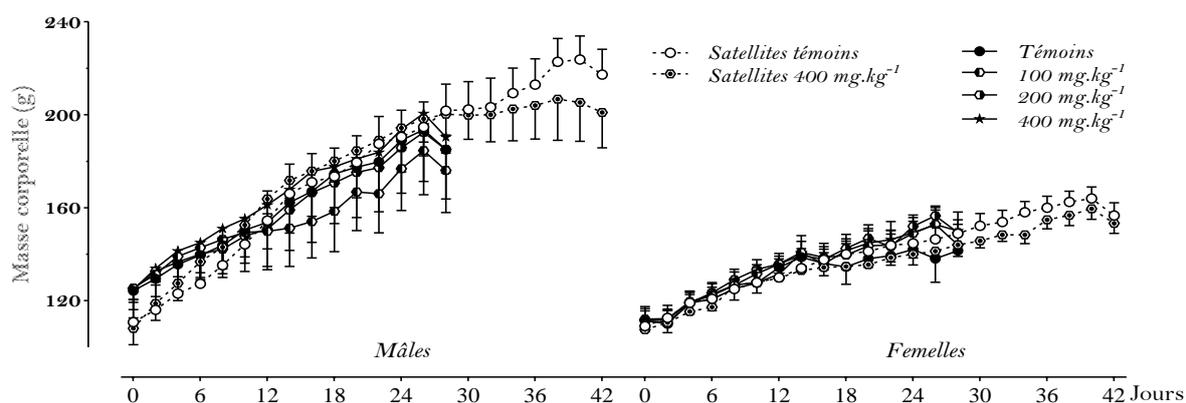


Figure 59 : Effets de l'administration subaiguë de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur l'évolution pondérale. Chaque point représente la moyenne \pm ESM, n = 5.

b)- Effets de *F. tessmannii* sur le profil lipidique

La Figure 60 présente les effets de l'administration de l'extrait de *F. tessmannii* chez les rats mâles et femelles pendant 28 jours. Il ressort de cette figure que l'extrait de plante à la dose de 200 mg.kg⁻¹ a entraîné une diminution du taux de triglycérides chez les rats mâles (14,56 % ; p < 0,05) et chez les femelles (9,03 % ; p > 0,05). Quant à la dose de 400 mg.kg⁻¹, elle a entraîné une augmentation du taux de HDL-cholestérol chez les rats mâles (34,30 % ; p < 0,05). L'arrêt des traitements pendant 2 semaines a conduit au rétablissement des niveaux de HDL - cholestérol entre les rats du groupe témoin (satellites témoins) et ceux recevant la dose de 400 mg.kg⁻¹ (satellites 400 mg.kg⁻¹).

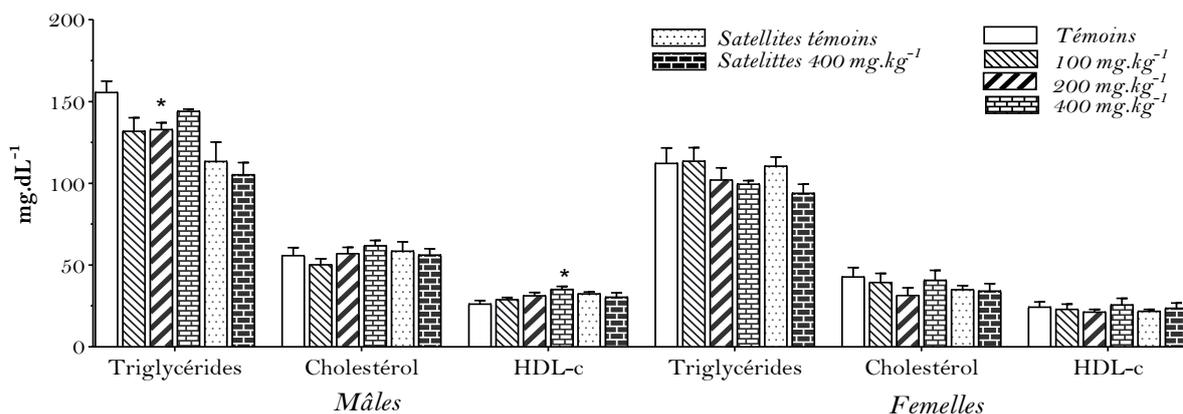


Figure 60 : Effets de l'administration subaiguë de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur le profil lipidique. Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n = 5. * p < 0,05 : différence significative par rapport aux rats témoins.

c)-Effets de *F. tessmannii* sur quelques marqueurs biochimiques de la fonction hépatique

Le Tableau XLI présente les effets de l'administration répétée de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Fagara tessmannii* sur quelques marqueurs de la fonction hépatique chez les rats normaux. Dans les deux sexes, aucune différence significative au niveau sérique n'a été observée sur les taux de protéines et les activités de l'ALAT, de l'ASAT, et de la gamma-GT entre les différents groupes. Chez le groupe satellite traité à la dose de 400 mg.kg⁻¹, il a été relevé une baisse significative (p < 0,05) du taux de protéines chez les rats mâles et de l'activité de l'ASAT dans les deux sexes. L'administration de l'extrait de plante à toutes les doses étudiées a entraîné la baisse des taux sériques de bilirubine directe chez les rats mâles (p < 0,05), même deux semaines après l'arrêt des traitements (p < 0,01). Au niveau hépatique, l'administration pendant 28 jours de l'extrait aux doses de 100, 200 et 400 mg.kg⁻¹ a entraîné une augmentation de l'activité de l'ALAT chez les mâles (p < 0,001) et les femelles (p > 0,05) comparativement au témoin eau distillée. L'extrait a entraîné une augmentation du taux de bilirubine hépatique chez les rats des deux sexes pour la dose de 200 mg.kg⁻¹ et chez les rats femelles pour la dose de 100 mg.kg⁻¹.

Tableau XLI : Effets subaigus de *Fagara tessmannii* sur les marqueurs de la fonction hépatique

Paramètres	Protéines (mg.kg ⁻¹)		ALAT (U.L ⁻¹)		ASAT (U.L ⁻¹)		Bilirubine Totale (µM)		Bilirubine Directe (µM)		PAL (U.L ⁻¹)	
	Sérum											
Mâles												
Témoins	136,1±	5,9	93,6±	2,9	82,9±	1,5	72,8±	10,5	6,0±	1,3	6,0±	1,6
100 mg/kg	137,4±	4,6	86,7±	3,5	81,9±	3,5	89,9±	21,2	2,3±	0,4*	4,7±	0,9
200 mg/kg	141,0±	2,0	91,8±	0,8	86,3±	2,0	57,1±	11,2	2,1±	0,3*	4,9±	1,2
400 mg/kg	137,8±	2,2	90,6±	2,1	83,7±	2,7	99,0±	16,3	2,0±	0,3*	8,9±	2,1
Satellites Témoins	142,0±	4,9	87,6±	4,0	84,1±	1,0	44,0±	5,6	2,1±	0,2	3,8±	0,8
Satellites 400 mg/kg	124,6±	4,3*	83,2±	1,1	77,9±	0,9**	66,1±	4,9*	0,9±	0,2**	7,1±	1,8
Femelles												
Témoins	131,9±	3,9	93,2±	1,1	83,4±	2,7	110,3±	36,6	4,5±	0,9	2,8±	0,5
100 mg/kg	140,2±	2,8	83,4±	5,1	87,6±	0,8	118,9±	22,9	3,6±	0,6	1,5±	0,2*
200 mg/kg	139,9±	3,7	90,6±	1,1	85,3±	1,6	219,8±	32,7*	2,4±	0,6	2,9±	0,9
400 mg/kg	138,9±	3,4	88,0±	0,6	87,0±	1,8	32,1±	22,3	3,0±	0,6	36,1±	2,2***
Satellites Témoins	151,7±	4,8	96,4±	2,6	94,4±	0,7	72,5±	5,5	4,7±	0,6	2,9±	0,6
Satellites 400 mg/kg	139,6±	4,5	95,1±	2,2	89,7±	1,2*	64,5±	11,1	2,0±	0,3**	5,6±	1,0
Foie												γ-GT Sérique (U.L⁻¹)
Mâles												
Témoins	207,1±	54,6	723,8±	35,9	478,1±	10,5	926,3±	180,3	47,2±	4,7	5,2±	1,3
100 mg/kg	232,9±	10,6	1018,9±	13,0***	432,1±	5,0*	838,5±	65,7	50,0±	11,3	6,2±	0,4
200 mg/kg	298,1±	18,4	1074,8±	26,6***	452,4±	9,8	1077,1±	58,2	126,5±	11,0**	4,3±	0,9
400 mg/kg	298,4±	24,1	1078,6±	18,1***	426,7±	10,7*	890,9±	122,2	84,9±	19,0	7,1±	1,0
Satellites Témoins	195,5±	22,9	1051,5±	9,2	491,2±	20,3	402,2±	64,2	153,2±	40,5	5,7±	0,7
Satellites 400 mg/kg	193,8±	12,6	1051,2±	26,1	461,5±	12,0	693,7±	68,0*	87,6±	13,5	3,2±	1,3
Femelles												
Témoins	218,7±	21,9	1034,2±	8,4	456,5±	4,1	1126,0±	50,1	56,0±	16,1	7,2±	2,2
100 mg/kg	220,7±	87,2	1113,1±	36,8	461,4±	12,4	954,4±	48,7	138,9±	28,9*	4,5±	1,0
200 mg/kg	339,0±	41,1*	1131,2±	50,0	469,8±	18,0	871,3±	86,7*	120,1±	6,1*	4,0±	0,6
400 mg/kg	295,5±	36,4	1092,4±	22,5	468,4±	4,6	1012,6±	52,8	71,6±	22,3	4,1±	0,6
Satellites Témoins	279,4±	18,5	1120,8±	34,7	470,9±	18,0	1076,9±	70,9	34,6±	9,7	3,8±	0,7
Satellites 400 mg/kg	342,9±	49,4	1160,7±	63,9	477,7±	26,7	860,7±	71,0*	32,7±	3,5	6,9±	1,4

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± ESM, n = 5. *p < 0,05, **p < 0,01 et ***p < 0,001 : différences significatives par rapport aux rats témoins.

d)- Effets de *F. tessmannii* sur quelques marqueurs biochimiques de la fonction rénale

Les marqueurs biochimiques de la fonction rénale consignés dans le Tableau XLII ont été évalués à la fin des 28 jours de traitement aux différentes doses de l'extrait de *F. tessmannii* et 2 semaines après l'arrêt de la dose 400 mg.kg⁻¹ (groupe satellite). Le traitement par l'extrait à toutes les doses a induit une baisse de la créatinine sérique et rénale chez les rats mâles et femelles, même après l'arrêt des traitements. Au niveau sérique, les doses 100, 200 et 400 mg.kg⁻¹ chez les rats mâles et 100 mg.kg⁻¹ chez les femelles ont entraîné une baisse significative (p < 0,05) du taux d'urée ; alors qu'au niveau rénal, toutes les doses ont induit une élévation significative du taux d'urée. La teneur en protéines rénales a significativement (p < 0,05) diminué chez les mâles après administration de *F. tessmannii*.

Tableau XLII : Effets subaigus de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur les marqueurs biochimiques de la fonction rénale

Paramètres	Sérum		Rein		
	Créatinine (µM)	Urée (mg.kg ⁻¹)	Protéines (mg.kg ⁻¹)	Créatinine (µM)	Urée (mg.kg ⁻¹)
Mâles					
<i>Témoins</i>	115,3± 5,6	128,2± 11,0	294,7± 10,8	582,5± 32,8	181,9± 36,8
<i>100 mg/kg</i>	100,5± 3,1*	48,6± 4,4**	229,7± 8,2**	359,9± 48,1**	542,0± 61,2**
<i>200 mg/kg</i>	104,4± 3,3	50,6± 13,4**	218,0± 7,6***	365,1± 24,7***	385,2± 51,2*
<i>400 mg/kg</i>	110,2± 15,8	88,6± 6,8*	211,3± 9,8***	426,9± 22,1**	663,7± 96,7**
<i>Satellites Témoins</i>	119,6± 12,5	17,8± 2,7	243,1± 9,9	450,8± 41,6	461,6± 86,3
<i>Satellites 400 mg/kg</i>	93,4± 3,3	38,8± 8,3	195,9± 24,8	326,0± 56,3	587,3± 63,6
Femelles					
<i>Témoins</i>	113,3± 5,3	118,6± 8,6	222,0± 7,4	376,5± 32,9	363,1± 39,6
<i>100 mg/kg</i>	92,4± 3,8*	57,6± 6,0**	222,0± 18,9	303,4± 13,1	903,9± 88,1***
<i>200 mg/kg</i>	96,0± 4,4*	100,4± 18,3	227,4± 5,2	284,1± 14,7*	853,5± 36,1***
<i>400 mg/kg</i>	92,1± 4,3*	144,3± 35,5	192,9± 19,2	278,6± 22,3*	818,1± 117,2**
<i>Satellites Témoins</i>	136,0± 4,8	15,9± 3,9	258,2± 25,0	443,9± 64,9	267,9± 35,1
<i>Satellites 400 mg/kg</i>	112,8± 5,7*	125,3± 17,2***	224,9± 11,9	189,7± 10,4**	494,5± 52,8**

Les valeurs sont sous forme de moyenne ± ESM, n = 5. *p < 0,05, **p < 0,01 et ***p < 0,001 : différences significatives par rapport aux groupes témoins correspondants.

e)- Effets de *F. tessmannii* sur les paramètres hématologiques

L'examen hématologique consigné dans le Tableau XLIII a révélé que l'extrait aqueux de *F. tessmannii* administré aux rats normaux de deux sexes pendant 28 jours a entraîné de façon dose-dépendante une leucopénie réversible deux semaines après l'arrêt de l'administration pour la dose 400 mg.kg⁻¹. Une légère baisse significative à la dose de 100 mg.kg⁻¹ de l'hématocrite chez les rats mâles, et réversible à l'arrêt du traitement, a été observée. Une augmentation significative du volume des globules rouges et de leur teneur en hémoglobine a été observée à toutes les doses chez les rats femelles par rapport aux rats normaux. Deux semaines après la fin des traitements, les valeurs de ces paramètres étaient revenues à la normale.

L'évaluation des paramètres thrombocytaires a révélé une diminution du taux plaquettaire plus marquée chez les rats mâles que chez les rats femelles, de leurs volumes, de la disparité de ces volumes (IDR-CV et IDR-SD), et des plaquettes à grande taille (P - LCR). Une diminution de la procalcitonine a également été enregistrée. Une augmentation compensatoire de ces paramètres a été observée 14 jours après l'arrêt du traitement par la dose de 400 mg.kg⁻¹.

Tableau XLIII : Effets de *Fagara tessmannii* sur les paramètres hématologiques

Traitements	GB (10 ³ /μL)	GR (10 ⁶ /μL)	Hgb (g/L)	HCT (%)	VGM (fL)	TCMH (pg)	CCMH (g/dL)	PLT (10 ³ /μL)	IDR-CV (%)	IDR-SD (fL)	PDW (fL)	VPM (fL)	P-LCR (%)	PCT (%)
Mâles														
Témoins	16,8±1,2	9,8±0,8	17,5±1,8	72,4±5,4	74,5±1,4	17,9±0,7	24,0±0,6	673,7±16,0	18,7±1,9	47,1±3,7	11,4±1,0	8,3±0,3	16,6±1,5	0,57±0,03
100 mg.kg ⁻¹	16,1±2,5	8,4±0,1	14,6±0,2	61,5±1,2*	73,7±1,0	17,4±0,2	23,8±0,1	402,0±42,4**	13,9±0,4*	39,0±0,5*	8,9±0,6	7,2±0,4	8,5±1,8*	0,36±0,05*
200 mg.kg ⁻¹	10,5±1,7*	9,4±0,6	16,0±0,7	68,7±3,5	72,1±0,9	17,0±0,4	23,8±0,3	420,2±40,4**	13,9±1,7*	38,3±2,3	10,0±0,5	7,5±0,2	9,4±1,2*	0,33±0,03**
400 mg.kg ⁻¹	8,0±1,3**	8,9±0,4	15,4±0,5	65,4±2,2	73,9±1,0	17,4±0,3	23,6±0,1	538,8±96,7	14,0±0,7*	39,7±1,8	9,0±0,2	7,1±0,1**	7,6±0,5***	0,38±0,08
Satellites Témoins	17,6±3,6	9,9±1,0	17,4±1,8	73,9±10,4	75,2±0,6	17,6±0,1	23,5±0,2	765,8±24,9	16,4±0,9	41,9±0,5	9,9±0,4	8,1±0,3	12,0±1,5	0,63±0,05
Satellites 400 mg.kg ⁻¹	12,6±2,5	11,4±0,6	19,6±1,0	84,3±4,7	74,2±1,0	17,2±0,3	23,2±0,1	971,0±99,7	18,5±1,0	43,2±2,3	10,3±0,4	8,4±0,2	13,7±1,4	0,80±0,09
Femelles														
Témoins	17,7±1,2	11,5±0,4	18,8±1,2	79,7±3,4	69,6±0,4	16,4±0,4	23,6±0,4	964,5±47,1	18,3±0,2	40,9±0,2	11,5±0,7	8,9±0,3	17,4±2,2	0,87±0,03
100 mg.kg ⁻¹	12,9±3,3	10,9±1,1	19,5±1,9	77,9±7,9	75,7±1,6*	17,8±0,3*	23,6±0,2	691,8±83,3*	17,7±1,6	43,4±3,9	11,8±0,3	9,1±0,1	19,2±1,2	0,62±0,07*
200 mg.kg ⁻¹	7,8±0,7***	10,0±0,9	18,6±1,8	74,2±6,7	74,2±1,5*	18,6±0,7*	25,0±0,5	696,0±161,9	14,6±1,1*	38,4±0,6	11,2±0,7	8,6±0,2	15,4±1,3	0,73±0,07
400 mg.kg ⁻¹	7,5±2,2**	9,0±1,5	16,5±2,6	69,0±9,7	78,0±2,8*	18,5±0,3**	23,7±0,4	857,0±106,0	17,8±1,2	46,4±4,0	10,5±0,4	8,5±0,2	14,3±1,7	0,70±0,08
Satellites Témoins	16,2±2,0	10,7±0,4	18,6±0,7	84,2±3,2	78,7±1,3	17,4±0,4	22,2±0,5	872,6±36,7	16,2±0,4	43,7±0,7	11,7±0,4	9,0±0,1	18,7±1,0	0,78±0,04
Satellites 400 mg.kg ⁻¹	13,9±1,6	10,7±0,4	18,8±1,1	81,8±3,8	76,3±1,8	17,5±0,6	23,0±0,4	1066,5±115,6	16,2±0,3	40,9±0,4	11,3±0,3	9,0±0,2	18,6±1,7	0,98±0,09

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± ESM, n = 5. *p < 0,05, ** p < 0,01 et *** p < 0,001 : différences significatives par rapport aux groupes Témoins correspondants. GB : globules blancs, GR : globules rouges, Hgb : hémoglobine, Hct : hématocrite, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, PLT : plaquettes, IDR : indice de distribution des globules rouges, PDW : Largeur de distribution des plaquettaire, VPM : volume plaquettaire moyen, P-LCR : taux de plaquettes à grandes cellules, PCT : procalcitonine.

III.2. Discussion

Effets hypotenseurs et vasorelaxants de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii*

Dans ce travail, les effets directs de l'extrait aqueux des écorces de *Fagara tessmannii* à différentes doses sur la pression artérielle ont été évalués chez les rats normotendus (RNT) par la méthode invasive. L'injection intraveineuse de l'extrait aqueux a conduit à une diminution immédiate de la pression artérielle (PA) suivie d'une réduction tardive qui persiste au moins une heure. L'extrait de *F. tessmannii* a baissé significativement la PA aux doses de 10, 20, 30, et 40 mg.kg⁻¹ avec un effet plus important à la dose 30 mg.kg⁻¹ où l'effet hypotenseur était accompagné d'une action bradycardisante. La baisse durable de la PA obtenue s'expliquerait par la diminution des résistances périphériques totales (RPT). Dans cette étude, il a été démontré *in vivo* chez les RNT que le blocage des récepteurs muscariniques (par l'atropine) et l'inhibition de la NO-synthase (NOS) (par le L-NAME) ou de la cyclooxygénase 2 (COX 2) (par l'indométacine) diminuent les effets hypotenseurs de l'extrait de plante. Ces résultats suggèrent que l'activité hypotensive de l'extrait serait médiée au moins en partie par la stimulation des récepteurs muscariniques, l'activation de la NOS et / ou de la guanylate cyclase soluble (GCs) et la production de prostacycline (PGI₂).

In vitro, les effets vasorelaxants de l'extrait sur les anneaux d'aorte isolée de RNT précontractés à la Phe ont été évalués. La stimulation du récepteur α_1 – adrénérgique par la Phe provoque directement ou sous l'action de l'acide phosphatidique formé à partir de l'activation de la phospholipase D, l'ouverture des canaux calciques hormonodépendants conduisant à l'afflux intracellulaire d'ions Ca²⁺ et active la phospholipase C qui hydrolyse le phospholipide membranaire produisant l'IP3 et diacylglycérol (DAG). L'afflux intracellulaire d'ions Ca²⁺ et l'IP3 stimulent la libération de Ca²⁺ hors du réticulum sarcoplasmique (Leone *et al.*, 2008). L'augmentation intracellulaire en ions Ca²⁺ est à l'origine de l'interaction actine-myosine aboutissant à la contraction musculaire. Les résultats montrent que l'extrait induit une vasorelaxation qui a été réduite après retrait de l'endothélium. L'EC₅₀ en présence de l'endothélium était de 8,18.10⁻³ mg.mL⁻¹ contre 209,00.10⁻³ mg.mL⁻¹ en son absence. Ces résultats, similaires à ceux obtenus par Zahoui *et al.*, (2016) avec *F. zanthoxylum*, suggèrent l'implication de l'endothélium dans les effets relaxants de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii*. Ces effets seraient en partie corrélés à sa richesse en composés bioactifs notamment les alcaloïdes. En effet, il a été démontré que certains alcaloïdes possèdent des effets vasodilatateurs (Medeiros *et al.*, 2011). Biologiquement, les coumarines sont très utiles et présentent des activités vasodilatatrices (Adesina, 2005; Xu *et al.*, 2015).

Les cellules endothéliales sont capables de moduler la vasomotricité grâce à la production de facteurs vasorelaxants. Il existe essentiellement trois facteurs vasodilatateurs produits par l'endothélium : la PGI₂, le NO - EDHF (Six *et al.*, 2020). Afin de vérifier le rôle de l'endothélium dans les effets de *F. tessmannii*, les anneaux d'aorte intacts ont été tour à tour incubés avec des inhibiteurs de la voie de signalisation NO - GMPc. L'incubation avec l'indométacine, inhibiteur non sélectif de la cyclooxygénase (COX, voie impliquée dans la synthèse de la PGI₂), n'a eu aucune influence sur l'effet vasculaire de *F. tessmannii* écartant ainsi l'implication de la voie des prostacyclines - AMPc. Par contre, le L - NAME, un inhibiteur non sélectif de NOS, a réduit de façon significative l'effet vasorelaxant de l'extrait suggérant ainsi une implication du NO dans cet effet. Il est bien connu que le NO agit sur le muscle lisse vasculaire en activant une guanylate cyclase soluble (GCs) pour produire la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (Grover-Páez & Zavalza-Gómez, 2009). Cette GMPc active en outre la protéine kinase G (PKG) qui provoque la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine ou active les canaux potassiques sensibles à l'ATP, les deux actions conduisant à la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs) (Corvol, 1993; Ch'ng *et al.*, 2017). Pour savoir si cette activité médiée à travers l'activation de la voie NO – GMPc dépend uniquement de la libération de NO, des anneaux d'aorte ont par la suite été incubés avec le bleu de méthylène, un inhibiteur de la guanylate cyclase. En présence du bleu de méthylène, l'effet vasorelaxant de l'extrait a été significativement inhibé. Le blocage des récepteurs muscariniques par l'atropine a inhibé l'effet vasodilatateur de l'extrait, mais à un moindre degré par rapport au bleu de méthylène ; il est donc évident que l'extrait, en plus d'activer les récepteurs muscariniques, augmente la biodisponibilité du NO, et posséderait des composés capables d'activer directement la GCs. La présence d'une variété de composés vasoactifs, notamment, les alcaloïdes et les coumarines dans cet extrait peut expliquer cette multiplicité des voies de signalisation (Adesina, 2005; Medeiros *et al.*, 2011; Xu *et al.*, 2015). Il serait également intéressant d'explorer l'implication de la voie de signalisation de l'acide arachidonique dans les effets de l'extrait aqueux des écorces de *F. tessmannii*.

Si l'effet vasorelaxant obtenu *in vitro* justifie la diminution des RPT manifestée dans cette étude par une baisse tardive et durable de la PA, les résultats obtenus *in vivo* suggèreraient l'implication d'autres mécanismes dans les effets hypotenseurs de *F. tessmannii*. En effet, les effets de *F. tessmannii* ont été significativement diminués après administration intraveineuse préalable de la yohimbine ou du propranolol, antagonistes respectifs des récepteurs α_2 et β -adrénergiques aux RNT. Afin de bloquer uniquement les récepteurs post – synaptiques α_2 – adrénergique et éviter l'augmentation du tonus sympathique et la diminution du tonus

vagal par la yohimbine, la dose 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ a été utilisée (Andréjak *et al.*, 1983; Goldberg *et al.*, 1983). La déplétion des catécholamines induite par un prétraitement avec la réserpine a annulé l'effet hypotenseur immédiat de l'extrait et entraîné une augmentation de la pression artérielle pendant les 5 premières minutes. Les résultats montrent que ces antagonistes réduisent la baisse immédiate et / ou tardive de la PA induites par l'extrait, et suggèrent que les effets hypotenseurs de l'extrait aqueux de *F. tessmannii* seraient médiés par des actions sympatholytiques indirectes spontanées à travers l'inhibition de la libération pré – synaptique des catécholamines et directe persistante via le blocage des récepteurs α_2 et β – adrénergiques.

Effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur l'hypertension essentielle induite par une déficience en NO

Compte tenu de l'implication des voies de signalisation NO - GMPc dans les effets hypotenseurs élucidés pendant les études *in vitro* et *in vivo* susmentionnées, il nous a paru nécessaire d'étudier les effets de cet extrait de plante chez les rats hypertendus. Deux études ont été menées pour évaluer les effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii* sur l'hypertension essentielle induite par le L – NAME. Les paramètres lipidiques et du stress oxydant ont été déterminés dans ce modèle. L'administration de L - NAME à la dose journalière de 25 mg.kg^{-1} a entraîné, après 21 jours, une élévation significative des PA systolique et diastolique. Il est bien connu que l'administration à long terme de l'inhibiteur de la NO - synthèse (NOS), le L - NAME à des doses relativement élevées, induit une hypertension NO - dépendante chez les RNT, un modèle largement utilisé pour une meilleure investigation des troubles cardiovasculaires (Kopinova *et al.*, 2012; Bernatova, 2014). L'inhibition chronique de la NOS entraîne un déséquilibre entre les facteurs de contraction et de relaxation. Ce déséquilibre est dû à la diminution de la biodisponibilité du NO et/ou l'augmentation de son oxydation, à l'accentuation des effets de l'endothéline - 1 (ET - 1) et à l'induction de l'expression de la COX - 2 (Salvemini *et al.*, 2013; Leong *et al.*, 2015). Cette biodisponibilité réduite du NO entraîne une réduction de la vasorelaxation dépendante de l'endothélium, conduisant à une hypertension artérielle (HTA).

Dans ces études préventives et curatives, l'extrait aqueux de *F. tessmannii* aux doses de 100 et 200 mg.kg^{-1} a empêché l'augmentation significative de la PA des RNT soumis au L – NAME et a induit une baisse de la PA chez les rats hypertendus au L - NAME respectivement en traitement préventif ou curatif. Ces résultats confirmeraient l'implication des voies de signalisation du NO dans les effets antihypertenseurs et hypotenseurs de *F. tessmannii*. L'augmentation de la résistance vasculaire est la caractéristique commune trouvée à la fois dans

l'hypertension humaine et animale en raison d'une diminution de la biodisponibilité du NO et / ou d'une sécrétion accrue de facteurs de contraction (McEniery *et al.*, 2006; Steppan *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2014). La réduction de cette résistance périphérique entraînera une diminution des PA systolique et diastolique (Nguelefack-Mbuyo *et al.*, 2012). L'augmentation de la rigidité vasculaire a une implication directe dans le couplage artério - ventriculaire (interaction du cœur avec le système vasculaire). En effet, l'hypertension artérielle entraîne une augmentation du travail ventriculaire gauche et de sa rigidité pendant la systole accompagnée d'une réduction de sa compliance lors de la diastole. Ce processus conduit à l'augmentation de la consommation d'oxygène, à l'hypertrophie ventriculaire, et à la potentialisation de l'ischémie subendocardiale à cause du déséquilibre entre l'afflux et les besoins en oxygène du myocarde (Hallab *et al.*, 2012). Au cours de l'étude curative, il a été constaté une augmentation de la masse relative du cœur que l'administration de l'extrait de plante a réduit. Partant de ces résultats, il ressort que l'extrait de plante améliorerait la biodisponibilité du NO et diminuerait la résistance périphérique. Cela peut être confirmé par le maintien des taux de nitrites proches de la normale dans l'aorte lors de l'étude préventive et l'amélioration aussi bien aortique, cardiaque, hépatique, rénale que cérébrale de ces taux dans l'étude curative. La diminution de la pression artérielle pulsée (PP) observée dans cette étude témoignerait du maintien et de la restauration de l'élasticité des vaisseaux (Steppan *et al.*, 2011; Hallab *et al.*, 2012; Guo *et al.*, 2014). En admettant que l'augmentation de la PA dans ce type d'HTA implique la stimulation des systèmes sympathique et rénine – angiotensine (Da Cunha *et al.*, 2014), l'extrait pourrait interférer avec ces voies de signalisation pour abolir l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la PA observée chez les rats hypertendus. Ces effets résulteraient des métabolites secondaires notamment des alcaloïdes et des composés phénoliques contenus dans l'extrait de plante dont les effets vasorelaxants et sympatholytiques ont été justifiés.

Des études ont montré que l'administration de polyphénols induit une diminution de la PA, une augmentation des facteurs vasodilatateurs endogènes et une diminution des facteurs vasoconstricteurs. Ces effets des polyphénols ont été associés à une stimulation de l'activité des NOS dans le système cardiovasculaire (Bernátová *et al.*, 2002; Auger *et al.*, 2010). Les polyphénols et les alcaloïdes sont capables d'augmenter l'activité antioxydante notamment de la catalase et de la glutathion peroxydase (Liu *et al.*, 2012; Alasvand *et al.*, 2019; Speer *et al.*, 2019). Les métabolites aux propriétés antioxydantes contenus dans l'extrait de plante pourraient entraîner une diminution des prostanoides et de l'hypersensibilité aux vasoconstricteurs et une augmentation de la disponibilité de NO, ce qui pourrait contribuer à l'effet hypotenseur de *F. tessmannii* (Djeukeu *et al.*, 2019).

La dyslipidémie est un facteur de risque majeur d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires (Grundy, 2006). Il a été prouvé une implication du NO dans le métabolisme des lipides par activation du "sterol regulatory element binding protein - 2 (SREBP 2)", la protéine de liaison de l'élément régulateur du stérol hépatique, étape du métabolisme du cholestérol et de l'expression du récepteur aux LDL. L'absorption du cholestérol dans les cellules hépatiques induite par ces récepteurs aide à maintenir un taux physiologique de cholestérol (Noda *et al.*, 2015). Une déficience en NO conduit à une augmentation des taux de cholestérol total (CT), LDL, VLDL et triglycérides (TG), et à une diminution de la concentration de HDL - c (Sadeghi-Hashjin *et al.*, 2009; Aluko *et al.*, 2018). Les taux de triglycérides dans l'étude préventive et de graisse viscérale cette fois dans les deux études aient été diminués, probablement en raison d'une perte de poids due aux effets anorexigènes du L - NAME (Sadler & Wilding, 2004) cependant, il a été observé une augmentation du CT et une diminution du cholestérol HDL associées à une augmentation conséquente des rapports cholestérol total / HDL - c et LDL - c / HDL - c. Ces ratios sont considérés comme les composants majeurs et de bons prédicteurs des troubles métaboliques, lesquels incluent les dyslipidémies, l'athérosclérose, l'HTA et les maladies cardiovasculaires pouvant affecter l'épaisseur de la média et être responsable de l'infarctus du myocarde. Il est connu que l'augmentation de ces ratios appelés indice de risque coronarien (IRC) et index athérogène (AI) est associée à un risque accru de mort par arrêt cardiaque (Schaefer, 2002; Kunutsor *et al.*, 2017). L'extrait de *Fagara tessmannii* a amélioré le taux de HDL - c tout en réduisant le taux de cholestérol total et les indices de risque athérogène et coronarien. Etant donné que les deux tiers du cholestérol plasmatique sont transportés par les LDL, le cholestérol total et le LDL- c sont étroitement corrélés. En outre, une augmentation du HDL - c est fréquemment associée à une régression de plaque d'athérome, tandis qu'une diminution du LDL - c ralentirait sa progression (Millán *et al.*, 2009). De plus, le HDL - c a été présenté comme un facteur de risque indépendant et protecteur des maladies cardiovasculaires athéromateuses et utilisé comme cible thérapeutique pour la prévention primaire et secondaire des morts subites cardiaques grâce à sa sensibilité à l'oxydation et à l'abaissement de la PA (Kunutsor *et al.*, 2017; Wakabayashi & Daimon, 2019). L'extrait aqueux de *Fagara tessmannii*, en contrôlant la lipidémie, pourrait empêcher ou réduire l'athérosclérose résultant de l'hypertension essentielle.

Lors de l'HTA, les modifications des CMLVs, les modifications de la matrice extracellulaire (croissance / apoptose, migration et différenciation, altération de la production et dégradation) et la stimulation des réponses inflammatoires entraînent un remodelage structurel au niveau cardiovasculaire (Touyz, 2005). La détermination de l'activité plasmatique

de lactate déshydrogénase (LDHase), des taux de NO et de malondialdéhyde (MDA) dans l'aorte thoracique et le cœur permet d'étudier le remodelage vasculaire (Sulistiyowati *et al.*, 2020). L'augmentation de l'activité de la LDHase qui est l'expression de la gravité et de la survenue des complications de l'HTA sert de marqueur important car elle peut être détectée précocement lors du processus du stress oxydant (Kato *et al.*, 2006). L'étude préventive a montré que le traitement par l'extrait de plante atténue l'augmentation de l'activité de la LDHase dans le plasma et augmente le taux de NO dans l'aorte. Les effets antioxydants protègeraient contre la peroxydation lipidique due aux espèces réactives de l'oxygène (EROs), un fait observé dans la plupart des organes investigués chez les rats des groupes traités avec l'extrait lors des études préventive et curative à travers la diminution des taux de MDA (Liu *et al.*, 2012; Sung *et al.*, 2013; Alasvand *et al.*, 2019). Une association forte entre le risque de survenue d'accident cardiovasculaire et les altérations de la structure et / ou des fonctions pariétales vasculaires a pu être démontrée. Il a été rapporté une augmentation de l'activité des taux circulants et / ou tissulaires des cytokines pro - inflammatoires (IL - 6, TNF - α et IL - 1 β) et des molécules d'adhésion au cours de l'hypertension essentielle (Therrien, 2009; Miossec, 2021). Ces cytokines jouent un rôle central dans la fibrose des organes affectés, en favorisant l'infiltration tissulaire de cellules inflammatoires telles que les macrophages et les lymphocytes et un processus de protéolyse active et de synthèse accrue de certains composants comme le collagène et les fibres élastiques (Epstein *et al.*, 1994; Viridis *et al.*, 2014; Akinyemi *et al.*, 2016; Abdel-Zaher *et al.*, 2020). L'examen histopathologique a montré un épaissement de la paroi vasculaire, et une inflammation associée à une fibrose des coronaires chez les rats traités au L - NAME. La composition de la paroi vasculaire varie selon la taille du vaisseau. La média des vaisseaux larges est majoritairement composée d'élastine alors que celle des vaisseaux de petit calibre contient relativement plus de collagène. Ces structures pariétales (intima-média) sont influencées par plusieurs facteurs notamment la rupture des laminaires élastiques, la perte de l'adhérence musculaire, l'augmentation des fibres de collagène, l'inflammation locale, l'infiltration des CMLVs et des macrophages, la fibrose, l'accumulation de matières mucoïdes, le foyer de nécrose des cellules musculaires lisses et la calcification : causes connues de l'insuffisance cardiaque (Steppan *et al.*, 2011; Mohammed *et al.*, 2014). Le traitement par des plantes médicinales comme *Fagara tessmannii* peut atténuer le stress oxydant et aider dans l'amélioration du remodelage vasculaire induit dans l'hypertension artérielle. *F. tessmannii* à travers ses propriétés anti - inflammatoires et antioxydantes (Djeukeu *et al.*, 2019), inhiberait la congestion coronaire et préviendrait la fibrose cardiaque.

Ces expériences sur l'hypertension essentielle ont montré que le blocage de la synthèse du NO conduit à la diminution du gain de poids, de la graisse viscérale et des triacylglycérols sériques. Des études ont démontré que l'administration intrapéritonéale de L - NAME diminue de manière significative la teneur hypothalamique en NO à travers une inhibition du NOS neuronal local. Il en résulte une inhibition du système orexigène et une augmentation de la dépense énergétique et par conséquent, une perte de poids associée à une diminution des graisses viscérales et une hypotriglycémie (Drobyski *et al.*, 1994; Sadler & Wilding, 2004; Joost & Tschöp, 2007). Tout ceci conduirait à une autophagie, une protéolyse musculaire combinée à un stress oxydant, entraînant ainsi une hypotrophie musculaire et de nombreux produits de dégradation. L'extrait de *Fagara tessmannii* a empêché ces troubles mentionnés tout en préservant les tissus cardiaque, rénal et hépatique de la protéolyse et a maintenu leurs fonctions. Des produits de dégradation des protéines comme l'urée, la créatinine et l'acide urique sont excrétés par le rein. Leur augmentation sérique associée à une hypernatrémie est un marqueur de l'insuffisance rénale alors que l'augmentation des activités ALAT, ASAT, et γ - GT entre autre est un marqueur de toxicité hépatique et donc des troubles de la fonction hépatique (Alonso *et al.*, 2012). L'acide urique est un puissant antioxydant (Shaheen, 2014; Batta, 2016). Mais un taux sanguin trop élevé pourrait être un marqueur de risque de la dysfonction endothéliale lié à la production de radicaux libres ou un marqueur protecteur produit pour contrecarrer un stress oxydant (Alonso *et al.*, 2012; Moukette *et al.*, 2014). L'extrait de plante dans cette étude aurait protégé l'intégrité des organes d'épuration grâce à ses effets antioxydants (Liu *et al.*, 2012; Alasvand *et al.*, 2019; Speer *et al.*, 2019).

La présente étude a fourni la preuve que l'extrait aqueux des écorces de *F. tessmannii* prévient et améliore l'hypertension essentielle induite par le L-NAME et les perturbations du métabolisme lipidique. L'extrait pourrait agir préférentiellement à travers les voies dérivées de l'endothélium et l'activité antioxydante pour empêcher et corriger les altérations cardiovasculaires.

Effets curatifs de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii* sur les troubles à risques cardiovasculaires liés à l'obésité induite par le glutamate monosodique

Cette étude visait à déterminer les effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii* sur l'obésité induite par le glutamate monosodique (GMS) et les conséquences cardiovasculaires qui y sont associées. Pour y parvenir, les rats néonataux ont été traités par une série d'injections intrapéritonéales de la solution de GSM. L'obésité à l'âge adulte a été confirmée par l'observation chez les animaux traités au GSM, du phénotype obèse marqué par

un grossissement caractéristique de l'abdomen, des indices de masse corporelle et de Lee élevés, et une augmentation de l'adiposité par rapport aux Témoins normaux. L'extrait de plante a ensuite été administré afin d'en évaluer les effets sur les troubles à risques cardiovasculaires associés à cette obésité.

Les résultats obtenus sont en concordance avec ceux d'autres chercheurs (Papa *et al.*, 1997; Mozes *et al.*, 2000; Furlan *et al.*, 2007; Dixit *et al.*, 2012; Miranda *et al.*, 2016). Il est en effet connu que le traitement au GMS entraîne une diminution du nombre, du volume et de la densité des neurones de l'hypothalamus aboutissant à des lésions de plusieurs noyaux hypothalamiques, des anomalies endocriniennes et une obésité. Cette obésité est caractérisée par une augmentation significative de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'indice d'obésité de Lee et de l'adiposité majoritaire autour des régions intra-abdominale et fémoroglutale (Hernández *et al.*, 2019; Zanzfirescu *et al.*, 2019). Des travaux cités par Mozes *et al.* (2000) ont montré que l'obésité induite par le GMS était médiée par une altération de la régulation des lipides par la leptine via les dommages sur son récepteur dans les noyaux de l'arc hypothalamique. La leptine est une importante adipocytokine qui module le processus métabolique en régulant l'apport et la dépense énergétique notamment l'appétit et le métabolisme (Van Heek *et al.*, 1997; Nalini *et al.*, 2015).

Les résultats sur la consommation alimentaire et la masse corporelle chez les rats obèses sont contradictoires au regard de l'action hyperphagique de la résistance à la leptine. Certaines études révèlent une normophagie (Lobato *et al.*, 2011), une diminution de la masse corporelle (Mozes *et al.*, 2000; Lobato *et al.*, 2011; Miranda *et al.*, 2016) et d'autres une hypophagie (Mozes *et al.*, 2000; Dixit *et al.*, 2012) et une normopondération (Dixit *et al.*, 2012). Le rapport énergétique alimentaire a montré que, bien qu'hypophagiques, les animaux à phénotype obèse retenant plus de quantité de matière alimentaire. Cette disparité de données serait à priori liée à la différence des protocoles et des souches animales utilisées. L'examen du tissu cérébral dans cette étude a rendu compte du faible taux des nitrites dans le cerveau. Il est connu que la diminution de la biodisponibilité hypothalamique en NO est corrélée à celle de la prise alimentaire (Drobyski *et al.*, 1994; Sadler & Wilding, 2004; Joost & Tschöp, 2007). Par contre une élévation de ces taux dans l'intestin évoque l'implication du NO dans l'augmentation du flux des échanges en faveur d'une absorption intestinale optimale qui contribue au maintien de la balance énergétique positive. En suivant l'évolution du poids corporel des animaux dans cette étude, il n'a pas été observé de différences significatives entre les animaux témoins et ceux traités au GMS pendant la phase d'induction de l'obésité et même de traitement à l'extrait, malgré le phénotype saillant de l'obésité. Ces rats obèses, outre leur inaptitude physique et leur

caractère sédentaire présentait une capacité assez élevée de stockage d'énergie, car la vidange gastrique par privation de nourriture a révélé une pondération chez les rats obèses largement supérieure à la normale. Ces différentes données aboutissant au final à l'obésité confirment que ce facteur de prédisposition tient compte non pas de l'apport mais du rapport énergétique et surtout de l'intégrité de la fonction intestinale, du métabolisme lipogénique et de la répartition de cette énergie sous forme de graisses (Kanarek *et al.*, 1972 cités par Mozes *et al.*, 2000; Sadler & Wilding, 2004). En effet, le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisses qui présentent un risque pour la santé globale, y compris les MCVs (Ortega *et al.*, 2016; Gadde *et al.*, 2018).

L'administration de l'extrait de *F. tessmannii* (100 et 200 mg.kg⁻¹) a induit une perte de poids corporel à jeun de manière dose-dépendante, une diminution des nitrites intestinales, de l'accumulation des graisses abdominales, de l'adiposité et par conséquent, des indices d'obésité (IMC et index de Lee) et de la lipotoxicité chez les rats obèses en faveur d'une augmentation de la masse musculaire en considération de celles des carcasses. Il est connu que l'hypertrophie musculaire contribue à l'augmentation de l'activité physique et à la dépense d'énergie (Vial, 2013). L'efficacité d'un nouveau traitement des maladies cardiovasculaires résultant de l'obésité doit être évaluée par son effet sur le poids corporel. En outre, ce traitement est considéré efficace s'il prévient l'hypertriglycéridémie, la prise de poids, en induisant une perte de poids de 5 à 10 % par rapport à la valeur initiale, et permet le maintien à long terme de la perte de poids une fois après son arrêt (Foster *et al.*, 1997; Sattar & Lean, 2009; Hall & Kahan, 2018). Ces effets pourraient s'expliquer par l'apport des alcaloïdes par l'extrait de plante. Les alcaloïdes sont utilisés pour leurs effets améliorateur des performances sportives et amincissant (Andraws *et al.*, 2005). La perte de poids favorise l'augmentation de la teneur en GLUT 4 dans tous les tissus sensibles à l'insuline (Papa *et al.*, 1997). Cet effet pourrait être impliqué dans l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et de la faible glycémie observés chez les rats traités par *F. tessmannii*.

La forme la plus répandue de la constellation d'anomalies métaboliques liées à la résistance à l'insuline est retrouvée chez les patients souffrant d'obésité abdominale (Després *et al.*, 2008). Les tests de tolérance à l'insuline (ITT) et à la surcharge orale de glucose (OGTT) dans cette étude ont montré une insulino-résistance marquée et un début d'intolérance au glucose chez les rats obèses. La résistance à l'insuline, un trouble fondamental qui apparaît avant et entraîne une hyperglycémie, est associée à un ensemble de risques cardiométaboliques qui, non seulement contribuent au diabète de type 2, mais également au développement de l'HTA et des

MCVs athéromateuses (Pedersen, 1992; Reaven, 1993; Rutter *et al.*, 2005; Meigs *et al.*, 2007). Contrairement aux HDL - c, les LDL - c et VLDL - c, avec leur forte sensibilité à l'oxydation par les EROs révélée dans cette étude par l'augmentation des MDA dans certains organes, initient la phase centrale de tous les stades de l'athérosclérose : un processus inflammatoire qui peut devenir systémique ; d'où l'élévation des plaquettes qui expose à un risque accru de thrombose (Galkina & Ley, 2009; Libby, 2012; Tangney & Rasmussen, 2013; Klatt & Kumar, 2015).

L'extrait aqueux de *F. tessmannii* administré aux rats obèses a amélioré le taux de HDL - c tout en réduisant les taux de triacylglycérol (TAG) et de cholestérol total, de LDL - c, de VLDL - c, et par voie de conséquence, les indices du risque vasculaire qui en résulte. Ces effets résulteraient de la présence dans l'extrait des composés phénoliques et de alcaloïdes. Les principaux effets à bénéfices cardiovasculaires de ces composés sont connus, notamment, une augmentation plasmatique de l'activité antioxydante et du HDL - c, une diminution du LDL - c et de son oxydation et une baisse de la PA (Fraga *et al.*, 2010; Medeiros *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2012; Alasvand *et al.*, 2019; Speer *et al.*, 2019). Des études ont montré que la résistance à l'insuline conduisant à une hyperinsulinémie compensatrice est une anomalie métabolique primaire prédisposant au développement du composant TAG - élevée - HDL-c bas, et conduit à une augmentation de la sécrétion hépatique de VLDL-c - TAG et à une hypertriglycéridémie (Jeppesen *et al.*, 1997). De plus, la concentration plasmatique de VLDL - TAG augmente en association avec des anomalies du métabolisme des lipoprotéines plasmatiques, y compris une diminution des concentrations de HDL - c. Cet ensemble d'anomalies lipidiques appelées dyslipidémies est un facteur de risque majeur des MCVs (Wakabayashi & Daimon, 2019). Le rapport cholestérol total / HDL - c est considéré comme une composante importante et un bon prédicteur de l'épaisseur intima - média carotidienne, dont la valeur prédictive est supérieure aux paramètres pris séparément (Millán *et al.*, 2009). Les résultats de cette étude ont montré une réduction des indices de risque cardiovasculaire et coronarien par l'extrait.

Les travaux de Mbaze *et al.* (2007) ont prouvé l'activité inhibitrice des α - glucosidases des triterpènes pentacycliques isolés des écorces du tronc de *F. tessmannii*, lesquels triterpènes pourraient se trouver parmi ceux révélés dans notre extrait. L'inhibition de l' α -glucosidase conduit au ralentissement de la dégradation des glucides dans l'intestin et donc à la diminution de la glycémie postprandiale (Mohamed *et al.*, 2011; Wang, 2011), augmente et prolonge la sécrétion des glucagon et glucagon - like peptide - 1 (impliqué dans la régulation de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline), le renouvellement des cellules β et les fonctions du tissu extra - pancréatique (Yusuke *et al.*, 2009). En effet, il est important de réduire la résistance

à l'insuline afin de contrôler le risque de survenue des MCVs (Okita *et al.*, 2014). Ainsi, les valeurs de la vitesse de disparition du glucose plasmatique (K_{ITT}) lors de l'ITT obtenues dans cette étude confirmeraient que *Fagara tessmannii* augmente la sensibilité et l'efficacité de l'insuline dans une situation d'insulinorésistance. Toutes ces actions contribueraient à réduire le flux d'énergie exogène entrant, à favoriser l'utilisation des graisses stockées, et à stimuler la dépense énergétique périphérique, et pourraient expliquer la perte de poids induite par l'extrait de plante.

En tenant compte du fait que le rein joue un rôle important dans la régulation de la PA, et que chaque modification mécanique et neurohumorale au niveau rénal exerce une influence sur la PA (Marsh *et al.*, 2007), le rapport rein/graisse péricrénale (m/m) permettant d'évaluer la compression d'un organe par le tissu adipeux a été déterminé. Il a été observé chez les obèses non traités, une augmentation significative de la compression rénale et cardiaque par la graisse enveloppante, une perte de la masse rénale, une hypertrophie relative du muscle cardiaque, et une élévation des taux plasmatiques d'ions sodium et chlorure confirmant une augmentation de leur réabsorption tubulaire (qui joue un rôle majeur dans le déclenchement et le maintien de l'élévation de la PA) (Rocchini *et al.*, 1989). Il est bien connu que la présence des graisses dans et autour des reins comprime extrêmement les principales artères rénales, les veines et les vaisseaux lymphatiques, les uretères et le parenchyme (Hall *et al.*, 2015). Il en résulte une diminution aiguë de la perfusion rénale qui s'accompagne d'une diminution proportionnelle et transitoire du débit sanguin local et de la filtration glomérulaire et une chute importante de la dynamique des fluides tubulaires et de l'excrétion urinaire induisant l'augmentation de la rénine rénale et de son activité plasmatique (Hall *et al.*, 2015). L'activation du système rénine – angiotensine - aldostérone (SRAA) est responsable d'une augmentation de l'excrétion du potassium, de la rétention sodique, de la rétention d'eau et du volume plasmatique, de ce fait d'une élévation de la PA (Barton *et al.*, 2003; Fransson *et al.*, 2013). L'obésité stimule également l'activité du système nerveux sympathique (Aneja, 2004). Ainsi, la compression physique, l'activation du SRAA et l'activité nerveuse sympathique rénale semblent altérer la natriurèse par pression rénale, augmenter la résistance périphérique et par conséquent, la PA.

F. tessmannii a amélioré les effets délétères de l'obésité. Cette étude a révélé la capacité de l'extrait à réduire la PAS et la PAD, à améliorer l'activité natriurétique et le mouvement des ions associés chez les rats obèses. Il est intéressant de noter que l'extrait réduit préférentiellement la PAS par rapport à la PAD contribuant ainsi à la restauration de la PP, ce qui serait incontestablement dû, en partie, à la restauration des nitrites dans le cœur et le rein et à la diminution des graisses. La perte de poids améliore la compression parenchymateuse et la

PA élevée (Lip & Hall, 2007; Wang, 2011), bien que de nombreux autres mécanismes puissent être impliqués. Il a été démontré que la rétention du K^+ entraîne un effet hypotenseur direct et une réduction du volume sanguin.

Il est bien connu que l'obésité entraîne un déséquilibre entre les facteurs vasoactifs dérivés de l'endothélium favorisant la vasoconstriction (Fulop *et al.*, 2007; Barton *et al.*, 2012). Dans cette étude, il a été évalué la réponse pharmacologique (aux agents vasoconstricteurs et vasorelaxants) sur les anneaux d'aorte isolée des rats de tous les groupes à la fin des traitements. Les résultats obtenus sur les vaisseaux isolés confirment l'existence d'une dysfonction endothéliale chez les rats obèses, comme l'atteste la différence de réaction à la phényléphrine (Phe) significativement supérieure chez les obèses. Les données indiquent que l'obésité favorise l'apparition d'un déséquilibre entre les facteurs de relaxation / hyperpolarisation dérivés de l'endothélium (EDRF / EDHF) en faveur des facteurs contractants dérivés de l'endothélium (EDCF) à travers, en partie, le stress oxydant et les systèmes des angiotensines (Barton *et al.*, 2003; Vanhoutte & Tang, 2008; Vanhoutte, 2009; Majewski *et al.*, 2018). La génération des EROs peut réduire la vasodilatation dépendante de l'endothélium en altérant la biodisponibilité du NO (Lobato *et al.*, 2011). Le traitement par l'extrait de *F. tessmannii* a significativement diminué la réponse contractile à la Phe. La propriété anti - oxydante de la plante (Djeukeu *et al.*, 2019) pourrait entraîner une diminution des prostanoïdes et de la réponse aux vasoconstricteurs et une augmentation de la biodisponibilité du NO, ce qui pourrait contribuer à l'effet hypotenseur de *F. tessmannii*.

Tout comme Da Cunha *et al.*, (2014) au sujet de la réactivité de l'aorte thoracique isolée, il n'a été trouvé aucune différence significative dans la vasodilatation induite par l'acétylcholine entre les anneaux d'aortes de rats témoins et obèses. Il a été démontré que la vasodilatation induite par l'acétylcholine n'est pas entièrement abolie par la perfusion de N(G)-monométhyl-L-arginine (L-NMMA), inhibiteur de NOS car, cette acétylcholine active également d'autres voies Ca^{2+} - dépendantes telles que la PGI_2 et les EDHF (Taddei *et al.*, 1995). D'autres études ont confirmé le manque de biodisponibilité du NO endothélial dans l'obésité due au GMS et d'autres maladies métaboliques (Da Cunha *et al.*, 2014; Csige *et al.*, 2018; Lerman *et al.*, 2019). Pour évaluer la sensibilité au NO des CMLVs chez les rats obèses, le NO a été directement fourni par perfusion de nitroprussiate de sodium (SNP, un donneur exogène de NO) afin de contourner tout dysfonctionnement de la synthèse de NO conséquent aux troubles de la fonction endothéliale. Les résultats ont révélé que la vasodilatation induite par le SNP est significativement amplifiée chez les rats obèses. Ce résultat est conforme à celui de Fulop *et al.* (2007). Comme le montre cette étude, une PA élevée et l'obésité sont étroitement associées à

une dilatation artérielle exagérée et adaptative des gros vaisseaux de conductance lors de l'obésité à travers l'activation des mécanismes vasculaires intrinsèques, tels qu'une réponse accrue au NO, impliquant une adaptation fonctionnelle importante des vaisseaux. Cette augmentation de la réponse vasculaire, au SNP, serait imputée à la présence d'un métabolite du glucose : le méthylglyoxal (Mukohda *et al.*, 2009, 2012). L'implication du méthylglyoxal, dont l'augmentation a été rapporté dans l'hypertension, les dyslipidémies, l'obésité et dans les complications vasculaires du diabète à travers les phénomènes de glycation et le pouvoir oxydant est bien connu (Mukohda *et al.*, 2012; Matafome *et al.*, 2013; Rodrigues *et al.*, 2017). *F. tessmannii* jouerait un rôle bénéfique dans la réduction du risque cardiovasculaire induit par le GMS chez les rats obèses.

Cette partie du travail montre que l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Fagara tessmannii* possède des effets bénéfiques sur les dommages dus à l'obésité induite chez les nouveau-nés par le GMS. L'extrait de plante a amélioré l'accumulation des graisses ectopiques au profit de la masse musculaire, le profil lipidique prédicteur de risques cardiovasculaires, la résistance à l'insuline, l'altération de la pression artérielle, la natriurèse et les échanges ioniques et leurs effets rénovasculaires potentialisant l'hypertension essentielle lié à l'obésité. La richesse de *F. tessmannii* en métabolites secondaires notamment les composés polyphénoliques et les alcaloïdes, pourrait expliquer ses effets sur la perte de poids, ses effets antihypertenseurs ; et l'amélioration de la réponse vasculaire aux facteurs vasoactifs et la fonction endothéliale. L'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii* serait un candidat potentiel pour la prise en charge clinique des maladies métaboliques à risque cardiovasculaire après certaines études supplémentaires.

Profil toxicologique de l'extrait aqueux de *Fagara tessmannii*

Les phytomédicaments sont de plus en plus répandus dans le monde entier. L'augmentation des approches médicinales est due à la reconnaissance de la valeur de la médecine traditionnelle et de la pharmacopée indigène. Bien que les plantes médicinales, dotées d'activités biologiques variées, soient souvent présentées comme naturelles et donc inoffensives, elles ne sont pas exemptes d'effets indésirables (Bnouham *et al.*, 2006; Nasri & Shirzad, 2013). Les risques pour la santé font maintenant partie des préoccupations courantes de notre société (Andraws *et al.*, 2005). De nombreux travaux y compris, la présente étude indique que *F. tessmannii* possède des propriétés pharmacologiques qui justifieraient son développement comme nouvelle source thérapeutique. Il est de ce fait nécessaire de connaître son profil toxicologique sous réserve des études plus poussées. L'étude de la toxicité aiguë de

l'extrait aqueux des écorces du tronc de *F. tessmannii* a révélé que la DL₅₀ serait supérieure à 2000 mg.kg⁻¹, ce qui indique que cet extrait serait faiblement toxique (Bensakhria, 2018). Les résultats découlant de l'étude subchronique révèlent que l'extrait n'aurait pas d'influence sur l'évolution pondérale chez les rats normaux mâles et femelles. L'exploration de la fonction hépatique et rénale a montré que l'extrait aqueux de *F. tessmannii* entraîne de façon irréversible une baisse de la bilirubine directe, de la créatinine sérique et rénale et une augmentation de l'urée rénale. Ce fait proviendrait de l'hyperactivation des voies d'élimination de ces produits de dégradation.

En ce qui concerne le profil hématologique, l'extrait de plante a entraîné de façon dose – dépendantes et réversible une diminution du nombre de leucocytes. L'administration de l'extrait a induit une granulopénie et une monocytopenie au regard des résultats obtenus après les traitements chez les animaux obèses. Une diminution réversible et même compensatrice des plaquettes sanguines a été observée. Ceci suggère la présence dans la plante des métabolites susceptibles d'inhiber certains stades de l'hématopoïèse. En effet les alcaloïdes benzophénanthridines du genre *Zanthoxylum* présentent généralement certaines activités antinéoplasiques ; leur toxicité s'est avérée être un problème sérieux ; cela les a également empêché d'être utilisés en clinique (Adesina, 2005). Il serait judicieux de quantifier la teneur de ces métabolites dans notre extrait et d'en faire une étude toxicologique spécifique.

Conclusion et Perspectives

Ce travail consistait en l'évaluation des effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Fagara tessmannii* sur quelques altérations cardiovasculaires. Cette étude s'est faite à travers l'évaluation des effets hypotenseurs *in vivo* et vasorelaxants *in vitro* et sur les altérations métaboliques et hémodynamiques induites par le L - NAME et l'obésité provoquée par le glutamate monosodique. Le profil toxicologique de cet extrait a également été évalué. Il ressort de cette étude que l'extrait :

✓ possède des propriétés hypotensives et vasorelaxantes directes qui s'expliqueraient, au moins en partie :

- au niveau du système nerveux autonome, par une action sympatholytique indirecte spontanée via l'inhibition de la libération pré - synaptique des catécholamines et/ou par une action directe par le blocage des récepteurs α_2 et β – adrénergiques ;
- au niveau vasculaire, par la réduction des résistances périphériques totales à travers la stimulation des récepteurs muscariniques, l'activation de la eNOS et de la guanosine monophosphate cyclique, et la production de la prostacycline ;

✓ est capable de prévenir et de corriger l'hypertension induite par le L – NAME et d'améliorer les altérations hémodynamiques et métaboliques résultant de l'obésité au glutamate monosodique. L'extrait a amélioré la dysfonction endothéliale, les complications cardiovasculaires et les altérations cardiométaboliques provoquées par le L – NAME ou le glutamate monosodique en réduisant significativement l'hypertrophie / rigidité ventriculaire gauche, l'hypertrophie de l'intima, et la fibrose. L'extrait a amélioré le statut oxydant au regard de l'augmentation du système antioxydant endogène et de la diminution consécutive de la peroxydation lipidique observées dans l'hypertension essentielle et l'obésité. Cet extrait posséderait également les effets anti – dyslipidémies qui pourraient expliquer son rôle protecteur contre le risque cardiovasculaire global.

✓ possède des effets antiobèses. En diminuant la rétention alimentaire et l'insensibilité à l'insuline résultant de l'obésité au glutamate monosodique, l'extrait contribuerait à la perte de poids qui est corrélée à la diminution de l'adiposité surtout androïde et de l'index de Lee. L'extrait contribuerait au métabolisme énergétique et à la redistribution des formes de stockage d'énergie favorables au maintien de l'homéostasie cardiovasculaire en améliorant la sensibilité à l'insuline et l'intolérance au glucose.

✓ a une DL₅₀ supérieure à 2000 mg.kg⁻¹, traduisant une faible toxicité. Au vu des résultats de la toxicité subaiguë qui montrent une leucopénie et une baisse de la créatinine sérique et rénale aux doses supérieures à la dose de 100 mg.kg⁻¹, il devrait cependant être administré avec précaution, à de faibles doses.

En se référant aux résultats de cette étude, de nombreuses perspectives sont envisageables afin de mieux cerner les modes d'action de cet extrait. Il serait intéressant dans les études ultérieures :

- d'évaluer *in vitro* l'implication des voies calcique et potassique pour approfondir les mécanismes d'action vasculaires de cet extrait ;
- de déterminer le taux d'insuline et l'effet sur le transport membranaire du glucose par les GLUT4 ;
- d'évaluer les effets sur les cellules adipocytaires (3T3cell), leurs sécrétions en adipocytokines et la lipolyse ;
- d'évaluer les effets directs de cet extrait sur le cœur isolé ;
- d'évaluer la toxicité à long terme de cet extrait notamment sur l'hématopoïèse et l'architecture tissulaire des organes vitaux.

Recommandations

L'extrait aqueux de *F. tessmannii* a un effet cardioprotecteur certain, mais son usage par les population devrait être encadrée afin de s'assurer de la dose, car 100 mg/kg chez le rat, produit moins d'effets indésirables que la dose 400 par exemple, prise sur le long terme. Cet extrait de plante pourrait être utilisé pour la production des phytomédicaments rentrant dans la prise en charge des troubles métaboliques et leurs complications cardiovasculaires à la suite d'une étude de toxicité à long terme.

REFERENCES

Références

- Abdel-Zaher, A. O., Farghaly, H. S., El-Refaiy, A. E., Abd-Eldayem, A. M., Abdel-Zaher, A. O., Farghaly, H. S., El-Refaiy, A. E., & Abd-Eldayem, A. M. (2020). Effect of hypercholesterolemia on hypertension-induced renal injury in rats: Insights in the possible mechanisms. *Journal of Cardiovascular Medicine and Cardiology*, 7(1), 039–046. <https://www.peertechz.com/articles/JCMC-7-210.php>
- ADA, A. D. A. (2004). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 27(1), 21.
- ADA, A. D. A. (2019). Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(1), 204.
- Adesina, S. (2005). The Nigerian Zanthoxylum: Chemical and biological values. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 2(3). <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v2i3.31128>
- Ahima, R. S. (Ed.). (2016). *Metabolic Syndrome: A Comprehensive Textbook*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-11251-0>
- Akinyemi, A. J., Thomé, G. R., Morsch, V. M., Bottari, N. B., Baldissarelli, J., de Oliveira, L. S., Goularte, J. F., Belló-Klein, A., Duarte, T., Duarte, M., Boligon, A. A., Athayde, M. L., Akindahunsi, A. A., Oboh, G., & Schetinger, M. R. C. (2016). Effect of Ginger and Turmeric Rhizomes on Inflammatory Cytokines Levels and Enzyme Activities of Cholinergic and Purinergic Systems in Hypertensive Rats. *Planta Medica*, 82(7), 612–620. <https://doi.org/10.1055/s-0042-102062>
- Alasvand, M., Assadollahi, V., Ambra, R., Hedayati, E., Kooti, W., & Peluso, I. (2019). Antiangiogenic Effect of Alkaloids. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2019/9475908>
- Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—A new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
- Alonso, M., Serrano, A., Vida, M., Crespillo, A., Hernandez-Folgado, L., Jagerovic, N., Goya, P., Reyes-Cabello, C., Perez-Valero, V., Decara, J., Macías-González, M., Bermúdez-Silva, F. J., Suárez, J., Rodríguez de Fonseca, F., & Pavón, F. J. (2012). Anti-obesity efficacy of LH-21, a cannabinoid CB1 receptor antagonist with poor brain penetration, in diet-induced obese rats: LH-21 affects lipogenic proteins in adipose tissue. *British Journal of Pharmacology*, 165(7), 2274–2291. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01698.x>
- Aluko, E. O., Omobowale, T. O., Oyagbemi, A. A., Adejumobi, O. A., Ajibade, T. O., & Fasanmade, A. A. (2018). Reduction in nitric oxide bioavailability shifts serum lipid

- content towards atherogenic lipoprotein in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 792–797. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.001>
- Amani, R., & Sharifi, N. (2012). *Cardiovascular Disease Risk Factors*. <https://doi.org/10.5772/34374>
- Amidou, S. A. (2018). *Epidémiologie des maladies cardiovasculaires en population générale ru-rale au Bénin: Cohorte Tanvè Health Study (TAHES)*. [Médecine humaine et pathologie., Université de Limoges; Université d'Abomey-Calavi (Bénin)]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01912213>
- Amouyel, P. (2005). [Cardiovascular risk factors: An update]. *La Revue Du Praticien*, 55(16), 1755–1763.
- Andraws, R., Chawla, P., & Brown, D. L. (2005). Cardiovascular Effects of Ephedra Alkaloids: A Comprehensive Review. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 47(4), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2004.07.006>
- Andréjak, M., Ward, M., & Schmitt, H. (1983). Cardiovascular effects of yohimbine in anaesthetized dogs. *European Journal of Pharmacology*, 94(3–4), 219–228. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(83\)90411-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(83)90411-9)
- Aneja, A. (2004). Hypertension and Obesity. *Recent Progress in Hormone Research*, 59(1), 169–205. <https://doi.org/10.1210/rp.59.1.169>
- Arçari, D. P., Bartchewsky, W., dos Santos, T. W., Oliveira, K. A., Funck, A., Pedrazzoli, J., de Souza, M. F. F., Saad, M. J., Bastos, D. H. M., Gambero, A., Carvalho, P. de O., & Ribeiro, M. L. (2009). Antiobesity Effects of yerba maté Extract (*Ilex paraguariensis*) in High-fat Diet-induced Obese Mice. *Obesity*, 17(12), 2127–2133. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.158>
- Arnal, J.-F., Gourdy, P., Garmy-Susini, B., Delmas, É., & Bayard, F. (2003). Effets vasculaires des oestrogènes. *M/S: médecine sciences*, 19(12), 1226–1232. <https://www.erudit.org/en/journals/ms/2003-v19-n12-ms598/007398ar/>
- Atashak, S., Peeri, M., Azarbayjani, M. A., Stannard, S. R., & Haghghi, M. M. (2011). Obesity-related cardiovascular risk factors after long-term resistance training and ginger supplementation. *Journal of Sports Science & Medicine*, 10(4), 685–691. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3761505/>
- Aubert, C. E., Gencer, B., & Rodondi, N. (2016). Recommandations de prise en charge des dyslipidémies en 2016 en Suisse. *Revue Médicale Suisse*, 12(508), 430–434. <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-508/Recommandations-de-prise-en-charge-des-dyslipidemies-en-2016-en-Suisse>

- Auger, C., Chaabi, M., Anselm, E., Lobstein, A., & Schini-Kerth, V. B. (2010). The red wine extract-induced activation of endothelial nitric oxide synthase is mediated by a great variety of polyphenolic compounds. *Molecular Nutrition & Food Research*, *54*(S2), S171–S183. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900602>
- Ayafor. (1984). *Specimen—Zanthoxylum tessmannii (Engl.)*. <https://science.mnhn.fr/institution/mnhn/collection/p/item/p06600163?listIndex=8&listCount=68>
- Barton, M. (2010). Obesity and aging: Determinants of endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, *460*(5), 825–837. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0860-y>
- Barton, M., Baretella, O., & Meyer, M. R. (2012). Obesity and risk of vascular disease: Importance of endothelium-dependent vasoconstriction: Obesity, EDCFs and vascular disease. *British Journal of Pharmacology*, *165*(3), 591–602. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01472.x>
- Barton, M., Carmona, R., Ortmann, J., Krieger, J. E., & Traupe, T. (2003). Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *35*(6), 826–837.
- Batta, A. (2016). Uric acid is a significant antioxidant. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, *2016*, 242–248.
- Bensakhria, A. (2018). *TOXICITÉ AIGUË* (pp. 21–28).
- Bernatova, I. (2014). Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Research International*, *2014*, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2014/598271>
- Bernátová, I., Pechánová, O., Babál, P., Kyselá, S., Stvrtina, S., & Andriantsitohaina, R. (2002). Wine polyphenols improve cardiovascular remodeling and vascular function in NO-deficient hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *282*(3), H942–H948. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00724.2001>
- Beyegue, C. N., Ngangoum, R. C., Kouateu, D., Ngondi, J., & Oben, J. E. (2012). Effect of *Guibourtia tessmannii* extracts on blood lipids and oxidative stress markers in triton WR 1339 and high fat diet induced hyperlipidemic rats. *Biology and Medicine*, *04*(01). <https://doi.org/10.4172/0974-8369.1000152>
- Bhagat, B. D. (1979). Mechanism of the antihypertensive effect of propranolol. *General Pharmacology: The Vascular System*, *10*(4), 291–296. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(79\)90055-7](https://doi.org/10.1016/0306-3623(79)90055-7)

- Bilanda, D. C., Tcheutchoua, Y. C., Dzeufiet, P. D. D., Fokou, D. L. D., Fouda, Y. B., Dimo, T., & Kamtchouing, P. (2019). Antihypertensive Activity of *Leersia hexandra* Sw. (Poaceae) Aqueous Extract on Ethanol-Induced Hypertension in Wistar Rat. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/2897867>
- Bnouham, M., FZ, M., Mostafa, E., Ziyayat, A., Abdelkhaleq, L., Mekhfi, H., & D., L. (2006). Toxic effect of some medicinal plants used in Moroccan traditional medicine. *Moroccan Journal of Biology*, 2–3, 21–30.
- Bongard, V., & Ferrières, J. (2006). Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. *La revue du praticien*, 56, 79–87.
- Bonnet, M., & Millet, Y. (1971). *Manuel de physiologie, à l'usage des kinésithérapeutes et des professions paramédicales [par] M. Bonnet et Y. Millet*. Masson.
- Boudokhane, S., Marmouche, H., Klii, R., Jellad, A., Mahjoub, S., & Ben Salah Frih, Z. (2013). Troubles vésicosphinctériens et syndrome métabolique: Étude prospective. *Progrès en Urologie*, 23(4), 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2012.10.009>
- Brousseau, T. (2010). *Evaluation du risque cardiovasculaire: Quoi de neuf?* 37, 4.
- Buettner, R. (2006). Defining high-fat-diet rat models: Metabolic and molecular effects of different fat types. *Journal of Molecular Endocrinology*, 36(3), 485–501. <https://doi.org/10.1677/jme.1.01909>
- Buhler, A. (2008). *Prevention des maladies cardiovasculaires: Guide de poche pour l'évaluation et la prise en ...* World Health Organization.
- Chabrier, J.-Y. (2010). *Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie* [Faculté de pharmacie, Université Henri POINCARÉ - NANCY 1,]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739123>
- Chinte Yamjom, R., Ngo Lemba Tom, E., Ngueguim Tsofack, F., Fouda Bekono, Y., Gounoue Kamkumo, R., & Dimo, T. (2021). Aqueous extract of *Pterocarpus santalinoides* DC stem bark prevents L-NAME-induced hypertension in rat. *The Journal of Phytopharmacology*, 10(3), 166–172. <https://doi.org/10.31254/phyto.2021.10304>
- Ch'ng, Y. S., Loh, Y. C., Tan, C. S., Ahmad, M., Asmawi, Mohd. Z., Wan Omar, W. M., & Yam, M. F. (2017). Vasorelaxant properties of *Vernonia amygdalina* ethanol extract and its possible mechanism. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 2083–2094. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1357735>
- Corvol, P. (1993). L'endothélium, plaque tournante de la vasomotricité et de la trophicité de la paroi artérielle. *M/S. Médecine sciences [revue papier, ISSN : 0767-0974], 1993, Vol. 9, N° 10; p.1031-3*. <https://doi.org/10.4267/10608/2805>

- Coudreau, S. (2009). Traitements antidiabétiques et prise de poids. *Réalités en Nutrition et en Diabétologie*, 21, 7–12.
- Csige, I., Ujvárosy, D., Szabó, Z., Lőrincz, I., Paragh, G., Harangi, M., & Somodi, S. (2018). The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/3407306>
- Da Cunha, N. V., Pinge-Filho, P., Panis, C., Silva, B. R., Pernomian, L., Grando, M. D., Cecchini, R., Bendhack, L. M., & Martins-Pinge, M. C. (2014). Decreased endothelial nitric oxide, systemic oxidative stress, and increased sympathetic modulation contribute to hypertension in obese rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 306(10), H1472–H1480. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00520.2013>
- De Backer, G. (2003). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 24(17), 1601–1610. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00347-6](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00347-6)
- De Saint-Hilaire, D. (2008). Les aspects récents du traitement pharmacologique de l'obésité. *Annales d'Endocrinologie*, 69(1), 91–92. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.10.021>
- Descamps, O. S., & Chenu, P. (2016). Prise en charge des dyslipidémies en matière de prévention cardiovasculaire. *Louvain Medical*, 35(9), 571–575.
- Després, J.-P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., Rodés-Cabau, J., Bertrand, O. F., & Poirier, P. (2008). Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(6), 1039–1049. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159228>
- Dixit, P., Prakash, T., Roopa Karki, & Kotresha, D. (2012). Anti-obese activity of Butea monosperma (Lam) bark extract in experimentally induced obese rats. <https://www.researchgate.net/journal/Indian-Journal-of-Pharmacology>, 50, 476–483.
- Djeukeu, K. C., Kenmogne, K. A., Azebaze, G. B. A., Kedi, B. E. P., Vardamides, J. C., Sewald, N., & Wansi, D. J. (2019). A New Aromatic Amide from the Roots of *Zanthoxylum tessmannii* (Rutaceae). *Chemistry & Biodiversity*, 16(4), 6. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800590>
- Drobyski, W., Keever, C., Hanson, G., McAuliffe, T., & Griffith, O. (1994). Inhibition of nitric oxide production is associated with enhanced weight loss, decreased survival, and impaired allograftment in mice undergoing graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood*, 84(7), 2363–2373. <https://doi.org/10.1182/blood.V84.7.2363.bloodjournal8472363>

- Ellman, G. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
- Epstein, F. H., Gibbons, G. H., & Dzau, V. J. (1994). The Emerging Concept of Vascular Remodeling. *New England Journal of Medicine*, 330(20), 1431–1438. <https://doi.org/10.1056/NEJM199405193302008>
- Errajraji, A., Ouhdouch, F., & El-Anssari, N. (2010). Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 4(3), 301–304. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70064-X](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70064-X)
- ESC/ESH. (2018). *Les recommandations de l'ESC/ESH 2018 sur l'hypertension artérielle (HTA)*. <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/recommandations-esc-2018-hypertension-arterielle>
- Estadella, D., Nascimento, C., Oyama, L., Ribeiro, E., Dâmaso, A., & Piano, A. (2013). Lipotoxicity: Effects of Dietary Saturated and Transfatty Acids. *Mediators of Inflammation*, 2013, 137579. <https://doi.org/10.1155/2013/137579>
- Fagara tessmannii* | *Flore du Gabon*. (n.d.). Retrieved November 23, 2020, from http://portal.cybertaxonomy.org/flore-gabon/cdm_dataportal/taxon/a0e2ef80-b201-4d36-9949-60230f154e80
- Forouzanfar, M. H., Liu, P., Roth, G. A., Ng, M., Biryukov, S., Marczak, L., Alexander, L., Estep, K., Hassen Abate, K., Akinyemiju, T. F., Ali, R., Alvis-Guzman, N., Azzopardi, P., Banerjee, A., Bärnighausen, T., Basu, A., Bekele, T., Bennett, D. A., Biadgilign, S., ... Murray, C. J. L. (2017). Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*, 317(2), 165. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>
- Foster, G. D., Wadden, T. A., Vogt, R. A., & Brewer, G. (1997). What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65(1), 79–85. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.65.1.79>
- Fraga, C. G., Galleano, M., Verstraeten, S. V., & Oteiza, P. I. (2010). Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 435–445. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.09.006>
- Fransson, L., Franzén, S., Rosengren, V., Wolbert, P., Sjöholm, Å., & Ortsäter, H. (2013). β -Cell adaptation in a mouse model of glucocorticoid-induced metabolic syndrome. *The Journal of Endocrinology*, 219(3), 231–241. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0189>
- Fulop, T., Jebelovszki, E., Erdei, N., Szerafin, T., Forster, T., Edes, I., Koller, A., & Bagi, Z. (2007). Adaptation of Vasomotor Function of Human Coronary Arterioles to the

- Simultaneous Presence of Obesity and Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(11), 2348–2354. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.147991>
- Furlan, M. M. P. D., Torrezan, R., De Marins, F. J., Vismara, M. R., & Sousa, F. C. (2007). Evaluation of body growth and myoenteric neurons of Wistar rats after neonatal treatment with monosodium glutamate. *Acta Scientiarum Biological Sciences*, 29(1), 87–94.
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H.-R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- Galkina, E., & Ley, K. (2009). Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annual Review of Immunology*, 27(1), 165–197. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132620>
- Girard, J. (2003). Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline: Mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine/Sciences*, 19(8–9), 827–833. <https://doi.org/10.1051/medsci/20031989827>
- Gluckman, P. D. (2004). Living with the Past: Evolution, Development, and Patterns of Disease. *Science*, 305(5691), 1733–1736. <https://doi.org/10.1126/science.1095292>
- Goldberg, M. R., Hollister, A. S., & Robertson, D. (1983). Influence of yohimbine on blood pressure, autonomic reflexes, and plasma catecholamines in humans. *Hypertension*, 5(5), 772–778. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.5.5.772>
- Gornall, A. G., Bardawill, C. J., & David, M. M. (1949). Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *The Journal of Biological Chemistry*, 177(2), 751–766.
- Griendling, K. K., & FitzGerald, G. A. (2003). Oxidative Stress and Cardiovascular Injury: Part I: Basic Mechanisms and In Vivo Monitoring of ROS. *Circulation*, 108(16), 1912–1916. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093660.86242.BB>
- Grover-Páez, F., & Zavalza-Gómez, A. B. (2009). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 84(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.12.013>
- Grundy, S. M. (2006). Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clinical Cornerstone*, 8 Suppl 1, S21-27. [https://doi.org/10.1016/s1098-3597\(06\)80005-0](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(06)80005-0)
- Grundy, S. M., Pasternak, R., Greenland, P., Smith, S., & Fuster, V. (1999). Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the

- American College of Cardiology. *Circulation*, 100(13), 1481–1492. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.13.1481>
- Guerreschi, E. (2013). *Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire Modélisation et Traitement de Signaux issus de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines* [Traitement du signal et de l'image, Nantes Angers]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00961533>
- Guo, X., Lu, X., Yang, J., & Kassab, G. S. (2014). Increased aortic stiffness elevates pulse and mean pressure and compromises endothelial function in Wistar rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 307(6), H880–H887. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00265.2014>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Textbook of medical physiology* (11th ed). Elsevier Saunders.
- Hadwan, M. H. (2018). Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochemistry*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12858-018-0097-5>
- Hai-Bo, L., Yong, P., Lu-qi, H., Jun, X., & Pei-Gen, X. (2013). Mechanism of Selective Inhibition of Yohimbine and Its Derivatives in Adrenoceptor $\alpha 2$ Subtypes. *Journal of Chemistry*, 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/783058>
- Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. (2015). Obesity-Induced Hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 991–1006. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305697>
- Hall, K. D., & Kahan, S. (2018). Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Medical Clinics of North America*, 102(1), 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.012>
- Hallab, M., Pichierri, S., Chevalet, P., De Decker, L., & Berrut, G. (2012). Arterial stiffness a new risk factor to measure. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 10(3), 235–243. <https://doi.org/10.1684/pnv.2012.0347>
- Haslam, D. W., Sharma, A. M., & le Roux, C. W. (Eds.). (2014). *Controversies in Obesity*. Springer London. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2834-2>
- Hedgecock, T., Phillips, A., Ludrick, B., Golden, T., & Wu, N. (2019). Molecular Mechanisms and Applications of a Reserpine-Induced Rodent Model. *SSR Institute of International Journal of Life Sciences*, 5(1), 2160–2167. <https://doi.org/10.21276/SSR-IJLS.2019.5.1.8>
- Hernández, R. J. B. B., Mahmoud, A. M., Königsberg, M., & Guerrero, N. E. L. D. (2019). Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity

- medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 503–516. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>
- Hodge, A., & Sterner, J. (1980). *Etudes de toxicité: Quelques données fondamentales (Done A.K)*. Tempo Médical Afrique N°7.
- Hui, H., Tang, G., & Go, V. (2009). Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chinese Medicine*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-4-11>
- IHME, :Institute for Health Metrics and Evaluation. (2018). *Findings from the Global Burden of Disease Study 2017*. Seattle, WA: IHME.
- Institut Pasteur de Lille. (2019). *Infographie sur les maladies cardiovasculaires*. <https://www.pasteur-lille.fr/actualites/dossier-du-mois/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaqueinfographie-maladies-cardiovasculaires/>
- Jaarin, K., Foong, W., Yeoh, M., Kamarul, Z., Qodriyah, H., Azman, A., Zuhair, J., Juliana, A., & Kamisah, Y. (2015). Mechanisms of the antihypertensive effects of *Nigella sativa* oil in L-NAME-induced hypertensive rats. *Clinics*, 70(11), 751–757. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(11)07)
- Jeppesen, J., Hein, H. O., Suadicani, P., & Gyntelberg, F. (1997). Relation of High TG–Low HDL Cholesterol and LDL Cholesterol to the Incidence of Ischemic Heart Disease: An 8-Year Follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(6), 1114–1120. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.6.1114>
- Joost, H.-G., & Tschöp, M. H. (2007). NO to Obesity: Does Nitric Oxide Regulate Fat Oxidation and Insulin Sensitivity? *Endocrinology*, 148(10), 4545–4547. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0866>
- Kaneko, J. J. (2008). Carbohydrate Metabolism and Its Diseases. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (pp. 45–80). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370491-7.00003-9>
- Kaptoge, S., Pennells, L., De Bacquer, D., Cooney, M. T., Kavousi, M., Stevens, G., Riley, L. M., Savin, S., Khan, T., Altay, S., Amouyel, P., Assmann, G., Bell, S., Ben-Shlomo, Y., Berkman, L., Beulens, J. W., Björkelund, C., Blaha, M., Blazer, D. G., ... Di Angelantonio, E. (2019). World Health Organization cardiovascular disease risk charts: Revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet Global Health*, 7(10), e1332–e1345. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30318-3)
- Kato, G. J., McGowan, V., Machado, R. F., Little, J. A., Taylor, J., Morris, C. R., Nichols, J. S., Wang, X., Poljakovic, M., Morris, S. M., & Gladwin, M. T. (2006). Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*, 107(6), 2279–2285. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2373>

- Klatt, E. C., & Kumar, V. (2015). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease—9th Edition* (Fourth edition). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. <https://www.elsevier.com/books/robbins-and-cotran-pathologic-basis-of-disease/kumar/978-1-4557-2613-4>
- Kopincova, J., Puzserova, A., & Bernátová, I. (2012). L-NAME in the cardiovascular system—Nitric oxide synthase activator? *Pharmacological Reports: PR*, 64, 511–520. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(12\)70846-0](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(12)70846-0)
- Kreger, B. E. (1991). Coronary risk factors: Insights from framingham. *Clinical Cardiology*, 14(S3), 3–12. <https://doi.org/10.1002/clc.4960140703>
- Kunutsor, S. K., Zaccardi, F., Karppi, J., Kurl, S., & Laukkanen, J. A. (2017). Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIID Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24(6), 600–608. <https://doi.org/10.5551/jat.37184>
- Lamia, B., & Chemla, D. (2006). Interprétation de la courbe de pression artérielle au cours des états de choc. *Réanimation*, 15(2), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.11.001>
- Lapointe, G. (2004). *Notions de toxicologie* (Deuxième édition). Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec.
- Leone, M., Michel, F., & Martin, C. (2008). Sympathomimétiques: Pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. *EMC - Anesthésie-Réanimation*, 5(2), 1–16. [https://doi.org/10.1016/S0246-0289\(08\)44760-6](https://doi.org/10.1016/S0246-0289(08)44760-6)
- Leong, X.-F., Ng, C.-Y., & Jaarin, K. (2015). Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. *BioMed Research International*, 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/528757>
- Lerman, L. O., Kurtz, T. W., Touyz, R. M., Ellison, D. H., Chade, A. R., Crowley, S. D., Mattson, D. L., Mullins, J. J., Osborn, J., Eirin, A., Reckelhoff, J. F., Iadecola, C., Coffman, T. M., & on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension and Council on Clinical Cardiology. (2019). Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 73(6), e87–e120. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000090>
- Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2007). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet (London, England)*, 370(9602), 1829–1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)

- Libby, P. (2012). Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2045–2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- Lip, G. Y. H., & Hall, J. E. (Eds.). (2007). *Comprehensive hypertension* (1st Edition). Mosby Elsevier. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323039611X50016>
- Liu, X. H., Pan, L. L., & Zhu, Y. Z. (2012). Active chemical compounds of traditional Chinese medicine Herba Leonuri: Implications for cardiovascular diseases: Herba Leonuri in cardiovascular diseases. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 39(3), 274–282. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05630.x>
- Lobato, N. S., Filgueira, F. P., Akamine, E. H., Davel, A. P. C., Rossoni, L. V., Tostes, R. C., Carvalho, M. H. C., & Fortes, Z. B. (2011). Obesity induced by neonatal treatment with monosodium glutamate impairs microvascular reactivity in adult rats: Role of NO and prostanoids. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(10), 808–816. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.02.006>
- Mader, S. S. (2004). *Understanding Human Anatomy And Physiology- Hardcover*. (5th edition). McGraw-Hill Science Engineering.
- Magnan, C. (2006). Lipotoxicité et insulino-résistance. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20(2), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2006.04.006>
- Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *The Lancet*, 383(9921), 999–1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
- Majewski, M., Jurgoński, A., Fotschki, B., & Juśkiewicz, J. (2018). The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) – The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 359, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.016>
- Makoundou, V., & Golay, A. (2011). Nutrition-obésité. Traitements médicamenteux de l'appétit. *Revue Médicale Suisse*, 7(277), 57–60. <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-277/Nutrition-obesite.-Traitements-medicamenteux-de-l-appetit>
- Manning, Jr. R. D., Tian, N., & Meng, S. (2005). Oxidative Stress and Antioxidant Treatment in Hypertension and the Associated Renal Damage. *American Journal of Nephrology*, 25(4), 311–317. <https://doi.org/10.1159/000086411>
- Marieb, E. N. (1999). *Anatomie et physiologie humaines* (2ème édition). De Boeck. <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/anatomie-et-physiologie-humaines-9782804132194/>

- Marieb, E. N., & Hoehn - Pearson, K. (2013). *Anatomie et physiologie humaines* (8e édition). Le Hall du Livre. <https://halldulivre.com/livre/9782326000308-anatomie-et-physiologie-humaines-8e-edition-elaine-n-marieb-katja-hoehn/>
- Marsh, S. A., Powell, P. C., Agarwal, A., Dell'Italia, L. J., & Chatham, J. C. (2007). Cardiovascular dysfunction in Zucker obese and Zucker diabetic fatty rats: Role of hydronephrosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 293(1), H292–H298. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01362.2006>
- Massa Zibi, B., Ngueguim Tsofack, F., Gounoue Kamkumo, R., Fouda Bekono, Y., Wendja Nnouck, M. A., & Dimo, T. (2021). Antidiabetic effects of aqueous extract of *Baillonella toxisperma* Pierre (Sapotaceae) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 9(4), 28–37. <https://doi.org/10.22271/plants.2021.v9.i4a.1308>
- Massoma Lembè, D., Gasco, M., Rubio, J., Yucra, S., Ngo Sock, E., & Gonzales, G. F. (2011). Effect of the ethanolic extract from *Fagara tessmannii* on testicular function, sex reproductive organs and hormone level in adult male rats: Effect of *Fagara tessmannii* (Méliaceae) on sexual function. *Andrologia*, 43(2), 139–144. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2009.01035.x>
- Matafome, P., Sena, C., & Seïça, R. (2013). Methylglyoxal, obesity, and diabetes. *Endocrine*, 43(3), 472–484. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9795-8>
- Mbaze, L. M., Poumale, H. M. P., Wansi, J. D., Lado, J. A., Khan, S. N., Iqbal, M. C., Ngadjui, B. T., & Laatsch, H. (2007). α -Glucosidase inhibitory pentacyclic triterpenes from the stem bark of *Fagara tessmannii* (Rutaceae). *Phytochemistry*, 68(5), 591–595. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.12.015>
- McEniery, C. M., Wallace, S., Mackenzie, I. S., McDonnell, B., Yasmin, Newby, D. E., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2006). Endothelial Function Is Associated With Pulse Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index in Healthy Humans. *Hypertension*, 48(4), 602–608. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000239206.64270.5f>
- Mcmillen, I. C., & Robinson, J. S. (2005). Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity, and Programming. *Physiological Reviews*, 85(2), 571–633. <https://doi.org/10.1152/physrev.00053.2003>
- Medeiros, M. A. A., Pinho, J. F., De-Lira, D. P., Barbosa-Filho, J. M., Araújo, D. A. M., Cortes, S. F., Lemos, V. S., & Cruz, J. S. (2011). Curine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, blocks L-type Ca²⁺ channels and decreases intracellular Ca²⁺ transients in A7r5 cells. *European Journal of Pharmacology*, 669(1–3), 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.044>
- Meigs, J. B., Rutter, M. K., Sullivan, L. M., Fox, C. S., D'Agostino, R. B., & Wilson, P. W. F. (2007). Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease

- in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 30(5), 1219–1225. <https://doi.org/10.2337/dc06-2484>
- Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L. F., Masana, L., Mangas, A., Hernández-Mijares, A., González-Santos, P., Ascaso, J. F., & Pedro-Botet, J. (2009). Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*, 5, 757–765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747394/>
- Millogo, G. R. C., Zongo, R. F. E., Benao, A., Youl, E. N. H., Bassoleth, B. A. B., Ouédraogo, M., Zabsonré, P., & Guissou, I. P. (2018). Prévalence et caractéristiques des effets indésirables des antihypertenseurs chez les patients suivis en ambulatoire au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo. *The Pan African Medical Journal*, 29. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.29.84.13754>
- Miossec, P. (2021). Cytokines proinflammatoires et risque cardio-vasculaire: De l'infarctus du myocarde à la tempête cytokinique du COVID-19. *Bulletin De L'Academie Nationale De Medecine*, 205(1), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.10.012>
- Miranda, R. A., da Silva Franco, C. C., de Oliveira, J. C., Barella, L. F., Tófolo, L. P., Ribeiro, T. A., Pavanello, A., da Conceição, E. P. S., Torrezan, R., Armitage, J., Lisboa, P. C., de Moura, E. G., de Freitas Mathias, P. C., & Vieira, E. (2016). Cross-fostering reduces obesity induced by early exposure to monosodium glutamate in male rats. *Endocrine*, 55(1), 101–112. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0965-y>
- Mohamed, S. (2014). Functional foods against metabolic syndrome (obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia) and cardiovascular disease. *Trends in Food Science & Technology*, 35(2), 114–128. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2013.11.001>
- Mohamed, S. S., Hansi, P. D., & Thirumurugan, K. (2011). Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutrition & Metabolism*, 8(1), 46. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-46>
- Mohammed, S. F., Mirzoyev, S. A., Edwards, W. D., Dogan, A., Grogan, D. R., Dunlay, S. M., Roger, V. L., Gertz, M. A., Dispenzieri, A., Zeldenrust, S. R., & Redfield, M. M. (2014). Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, 2(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.11.004>
- Moukette, B., Pieme, C., Biapa, P., Njimou, J., Moor, V., Stoller, M., Bravi, M., & Ngogang, J. (2014). Phenolic Content of Hypodaphnis Zenkeri and Its Antioxidant Effects against Fenton Reactions' Mediated Oxidative Injuries on Liver Homogenate. *Antioxidants*, 3(4), 866–889. <https://doi.org/10.3390/antiox3040866>

- Mozes, S., Lenhardt, L., & Martinková, A. (2000). Alkaline phosphatase activity of duodenal enterocytes after neonatal administration of monosodium glutamate to rats. *Physiological Research*, *49*(2), 269–277.
- Mukohda, M., Okada, M., Hara, Y., & Yamawaki, H. (2012). Exploring Mechanisms of Diabetes-Related Macrovascular Complications: Role of Methylglyoxal, a Metabolite of Glucose on Regulation of Vascular Contractility. *Journal of Pharmacological Sciences*, *118*(3), 303–310. <https://doi.org/10.1254/jphs.11R12CP>
- Mukohda, M., Yamawaki, H., Nomura, H., Okada, M., & Hara, Y. (2009). Methylglyoxal Inhibits Smooth Muscle Contraction in Isolated Blood Vessels. *Journal of Pharmacological Sciences*, *109*, 305–310. <https://doi.org/10.1254/jphs.08300FP>
- Nalini, D., Karthick, R., Shirin, V., Manohar, G., & Malathi, R. (2015). Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population. *Thrombosis Journal*, *13*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0042-4>
- Nasri, H., & Shirzad, H. (2013). Toxicity and safety of medicinal plants. *J HerbMed Plarmacol*, *2*, 21–22.
- NCD-RisC, (NCD Risk Factor Collaboration). (2019). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*, *569*(7755), 260–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1171-x>
- Nguelefack, T. B., Théophile, D., Nguelefack-Mbuyo, E., Tan, P., Rakotonirina, S., & Kamanyi, A. (2005). Relaxant effects of the neutral extract of the leaves of *Bidens pilosa* Linn on isolated rat vascular smooth muscle. *Phytotherapy Research : PTR*, *19*, 207–210. <https://doi.org/10.1002/ptr.1646>
- Nguelefack-Mbuyo, E. P., Dongmo, A. B., Nguelefack, T. B., Kamanyi, A., Kamtchouing, P., & Dimo, T. (2012). *Endothelium/Nitric Oxide Mediates the Vasorelaxant and Antihypertensive Effects of the Aqueous Extract from the Stem Bark of Mammea africana Sabine (Guttiferae)* [Research Article]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2012/961741>
- Niemann, B., Chen, Y., Teschner, M., Li, L., Silber, R.-E., & Rohrbach, S. (2011). Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: The role of mitochondria. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(5), 577–585. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.040>
- Noda, K., Godo, S., Saito, H., Tsutsui, M., & Shimokawa, H. (2015). Opposing Roles of Nitric Oxide and Rho-Kinase in Lipid Metabolism in Mice. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *235*(3), 171–183. <https://doi.org/10.1620/tjem.235.171>
- Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Rodrigues, H. G., Mani, F., Fernandes, A. a. H., Cicogna, A. C., & Novelli Filho, J. L. V. B. (2007).

- Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), 111–119. <https://doi.org/10.1258/00236770779399518>
- Ntchapda, F., Bonabe, C., Atsamo, A. D., Kemeta Azambou, D. R., Bekono Fouda, Y., Imar Djibrine, S., Seke Etet, P. F., & Théophile, D. (2020). Effect of Aqueous Extract of *Adansonia digitata* Stem Bark on the Development of Hypertension in L-NAME-Induced Hypertensive Rat Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2020/3678469>
- Ntchapda, F., Maguirgue, K., Adjia, H., Etet, P. F. S., & Dimo, T. (2015). Hypolipidemic, antioxidant and anti—Atherosclerogenic effects of aqueous extract of *Zanthoxylum heitzii* stem bark in diet—Induced hypercholesterolemic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8(5), 359–365. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60344-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60344-8)
- Nyunäi, N., Njikam, N., Abdenneb, E., Mbafor, J., & Lamnaouer, D. (2010). Hypoglycaemic and antihyperglycaemic activity of *Ageratum conyzoides* in rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 6(2). <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v6i2.57083>
- OCDE. (2008). *Essai n° 425: Toxicité aiguë par voie orale: méthode de l'ajustement des doses*. OECD. <https://doi.org/10.1787/9789264071056-fr>
- Okeyo, M. M. (2008). *Zanthoxylum gillettii* (De Wild.) P.G.Waterman. In: Louppe, D., Oteng-Amoako, A.A. & Brink, M. (Editors). PROTA (Plant Resources of Tropical Africa / Ressources végétales de l'Afrique tropicale), Wageningen, Netherlands. consulté le 25 juin 2018.
- Okita, K., Iwahashi, H., Kozawa, J., Okauchi, Y., Funahashi, T., Imagawa, A., & Shimomura, I. (2014). Usefulness of the insulin tolerance test in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy. *Journal of Diabetes Investigation*, 5(3), 305–312. <https://doi.org/10.1111/jdi.12143>
- OMS. (2011, September 29). *Les maladies cardio-vasculaires, première cause de décès dans le monde*. ONU Info. <https://news.un.org/fr/story/2011/09/228912-oms-les-maladies-cardio-vasculaires-premiere-cause-de-deces-dans-le-monde>
- OMS. (2019). *Rapport biennal 2018/2019* (p. 86).
- Ortega, F. B., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2016). Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 118(11), 1752–1770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>
- Pachon, G., Rasoanaivo, H., Azqueta, A., Rakotozafy, J. C., Raharisololalao, A., Moukha, S., Centelles, J. J., Creppy, E. E., & Cascante, M. (2007). Anticancer Effect of a New Benzophenanthridine Isolated from *Zanthoxylum madagascariense* (Rutaceline). *In Vivo*, 6.

- Page, A. J., Symonds, E., Peiris, M., Blackshaw, L. A., & Young, R. L. (2012). Peripheral neural targets in obesity: Peripheral neural targets in obesity. *British Journal of Pharmacology*, *166*(5), 1537–1558. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01951.x>
- Papa, P. C., Seraphim, P. M., & Machado, U. F. (1997). Loss of weight restores GLUT 4 content in insulin-sensitive tissues of monosodium glutamate-treated obese mice. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *21*(11), 1065–1070.
- Patočka, J., & Jelínková, R. (2017). Atropine and atropine-like substances usables in warfare. *Military Medical Science Letters*, *86*(2), 58–69. <https://doi.org/10.31482/mmsl.2017.010>
- Paulis, L., Zicha, J., Kunes, J., Hojna, S., Behuliak, M., Celec, P., Kojsova, S., Pechanova, O., & Simko, F. (2008). Regression of L-NAME–Induced Hypertension: The Role of Nitric Oxide and Endothelium-Derived Constricting Factor. *Hypertension Research*, *31*(4), 793–803. <https://doi.org/10.1291/hypres.31.793>
- Pedersen, O. (1992). [Insulin resistance--a physiopathological condition with numerous sequelae: Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), android obesity, essential hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis]. *Ugeskrift for Laeger*, *154*(20), 1411–1418.
- Poirier, P., & Després, J.-P. (2003). Obésité et maladies cardiovasculaires. *médecine/sciences*, *19*(10), 943–949. <https://doi.org/10.1051/medsci/20031910943>
- Qu, C., Leung, S. W. S., Vanhoutte, P. M., & Man, R. Y. K. (2010). Chronic inhibition of nitric-oxide synthase potentiates endothelium-dependent contractions in the rat aorta by augmenting the expression of cyclooxygenase-2. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *334*(2), 373–380. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.167098>
- Rad, A. (2006). *The renin-angiotensin-aldosterone system* [Image/png]. Own work. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renin-angiotensin-aldosterone_system.png
- Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*, *9*(10), 1057–1069. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
- Reaven, G. M. (1993). Role of Insulin Resistance in Human Disease (Syndrome X): An Expanded Definition. *Annual Review of Medicine*, *44*(1), 121–131. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.44.020193.001005>
- Ren, G., Zhang, L., Zhao, X., Xu, G., Zhang, Y., Roberts, A. I., Zhao, R. C., & Shi, Y. (2008). Mesenchymal Stem Cell-Mediated Immunosuppression Occurs via Concerted Action of Chemokines and Nitric Oxide. *Cell Stem Cell*, *2*(2), 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.11.014>

- Rhoades, R., & Tanner, G. A. (Eds.). (2003). *Medical physiology* (2nd ed). Lippincott Williams & Wilkins.
- Rivera-Ramírez, F., Escalona-Cardoso, G. N., Garduño-Siciliano, L., Galaviz-Hernández, C., & Paniagua-Castro, N. (2011). Antiobesity and Hypoglycaemic Effects of Aqueous Extract of *Ibervillea sonorae* in Mice Fed a High-Fat Diet with Fructose. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2011/968984>
- Rocchini, A. P., Key, J., Bondie, D., Chico, R., Moorehead, C., Katch, V., & Martin, M. (1989). The Effect of Weight Loss on the Sensitivity of Blood Pressure to Sodium in Obese Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 321(9), 580–585. <https://doi.org/10.1056/NEJM198908313210905>
- Rodrigues, T., Matafome, P., Sereno, J., Almeida, J., Castelhana, J., Gamas, L., Neves, C., Gonçalves, S., Carvalho, C., Arslanagic, A., Wilcken, E., Fonseca, R., Simões, I., Conde, S. V., Castelo-Branco, M., & Seça, R. (2017). Methylglyoxal-induced glycation changes adipose tissue vascular architecture, flow and expansion, leading to insulin resistance. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01730-3>
- Rukavina, M., Natalia L., Kouyoumdzian, N. M., Del Mauro, J. S., Gironacci, M. M., Puyo, A. M., Tobbli, J. E., Fernández, B. E., & Choi, M. R. (2018). Alteration of Renal Natriuretic Systems Is Associated with the Development of Hypertension and Precedes the Presence of Renal Damage in a Model of Metabolic Syndrome. *Revista Argentina de Cardiología*, 86(1), 6–12. <https://doi.org/10.7775/rac.v86.i1.11331>
- Rutter, M. K., Meigs, J. B., Sullivan, L. M., D'Agostino, R. B., & Wilson, P. W. (2005). Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*, 54(11), 3252–3257. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3252>
- Sadeghi-Hashjin, G., Abuhosseini, M., & Asri-Rezaei, S. (2009). Role of nitric oxide in the plasma lipid profile in the rabbits. *Archives of Medical Science*, 5(3), 308–312. <https://www.termedia.pl/Basic-research-Role-of-nitric-oxide-in-the-plasma-lipid-profile-in-the-rabbits,19,13456,1,1.html>
- Sadler, C. J., & Wilding, J. P. H. (2004). Reduced ventromedial hypothalamic neuronal nitric oxide synthase and increased sensitivity to NOS inhibition in dietary obese rats: Further evidence of a role for nitric oxide in the regulation of energy balance. *Brain Research*, 1016(2), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.05.007>
- Salvemini, D., Kim, S. F., & Mollace, V. (2013). Reciprocal regulation of the nitric oxide and cyclooxygenase pathway in pathophysiology: Relevance and clinical implications. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(7), R473–R487. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00355.2012>
- Sattar, N., & Lean, M. (2009). *ABC of Obesity*. John Wiley & Sons.

- Schaefer, E. J. (2002). Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(2), 191–212. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.2.191>
- Scheen, A. J. (2020). Glucotoxicité et lipotoxicité dans le diabète de type 2: Comment protéger la cellule β ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 14(6), 549–557. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.05.005>
- Shaheen, S. O. (2014). Antioxidants and respiratory disease: The uric acid paradox. *Thorax*, 69(11), 978–979. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205751>
- Sies, H., Stahl, W., & Sevanian, A. (2005). Nutritional, Dietary and Postprandial Oxidative Stress. *The Journal of Nutrition*, 135(5), 969–972. <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.969>
- Sinha, A. K. (1972). Colorimetric assay of catalase. *Analytical Biochemistry*, 47(2), 389–394. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90132-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90132-7)
- Six, I., Chillon, J. M., & Kamel, S. (2020). La structure et la fonction vasculaires. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(523), 30–39. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30197-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30197-0)
- Slack, P. T. (1987). *Analytical methods manual* (2nd edition). British Food Manufacturing Industries.
- Smith, A., & Bruton, J. (1977). *Color atlas of histological staining techniques*.
- Speer, H., D’Cunha, N. M., Botek, M., McKune, A. J., Sergi, D., Georgousopoulou, E., Mellor, D. D., & Naumovski, N. (2019). The Effects of Dietary Polyphenols on Circulating Cardiovascular Disease Biomarkers and Iron Status: A Systematic Review. *Nutrition and Metabolic Insights*, 12, 117863881988273. <https://doi.org/10.1177/1178638819882739>
- Steppan, J., Barodka, V., Berkowitz, D. E., & Nyhan, D. (2011). Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System. *Cardiology Research and Practice*, 2011, 1–8. <https://doi.org/10.4061/2011/263585>
- Sulistyowati, E., Jan, R.-L., Liou, S.-F., Chen, Y.-F., Wu, B.-N., Hsu, J.-H., & Yeh, J.-L. (2020). Vasculoprotective effects of Centella asiatica, Justicia gendarussa and Imperata cylindrica decoction via the NOXs-ROS-NF- κ B pathway in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(4), 378–388. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.06.003>
- Summ, O., & Evers, S. (2013). Mechanism of Action of Indomethacin in Indomethacin-Responsive Headaches. *Current Pain and Headache Reports*, 17(4), 327. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0327-x>
- Sung, J., Jo, Y., Kim, S., Ryu, J., Kim, M., Ko, H., & Sim, S. (2013). Effect of lutein on L-NAME-induced hypertensive rats. *The Korean Journal of Physiology &*

Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology, 17, 339–345. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2013.17.4.339>

- Taddei, S., Viridis, A., Mattei, P., Natali, A., Ferrannini, E., & Salvetti, A. (1995). Effect of Insulin on Acetylcholine-Induced Vasodilation in Normotensive Subjects and Patients With Essential Hypertension. *Circulation*, 92(10), 2911–2918. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.10.2911>
- Tan, C. S., Ch'ng, Y. S., Loh, Y. C., Zaini Asmawi, Mohd., Ahmad, M., & Yam, M. F. (2017). Vasorelaxation effect of Glycyrrhizae uralensis through the endothelium-dependent Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 199, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.001>
- Tangney, C. C., & Rasmussen, H. E. (2013). Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(5), 324. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0324-x>
- Tanguy, Y., & Anouar, Y. (2007). Physiologie de la médullosurrénale. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 4(2), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(07\)43048-7](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(07)43048-7)
- Tembe Fokunang, E., Pougoue, J. K., Njunkio, B., Ngoupayo, J., Gatsing, D., Tomkins, P. T., & Fokunang, C. N. (2019). Phytochemical screening and in vivo evaluation of antiulcer properties of secondary metabolites in aqueous extracts of *Ficus thonningii* Blume tested on Wistar rats. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 13(1), 475. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v13i1.38>
- Tera, D., & Burnier, M. (2002). Effets métaboliques des médicaments antihypertenseurs. *Revue Médicale Suisse*, 2(2397), 22292. <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2397/22292>
- Therrien, F. (2009). *Facteurs endothéliaux et cytokines dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale chronique* [Faculté de médecine]. Université Laval.
- Tom, E. N. L., Mimb, B. R. J., Nyemb Nyunaï, Fouda Bekono, Y., Longo, F., Fogue Kouam, S., & Dimo, T. (2018). Vasodilatory Effects of Aqueous Extract from *Harungana madagascariensis* Stem Bark in Isolated Rat Aorta: The Roles of Endothelium and K⁺ Channels. *American Journal of Ethnomedicine*, 05(01). <https://doi.org/10.21767/2348-9502.100008>
- Tom, E. N. L., Nankia, F. D., Mezui, C., Nyunaï Nyemb, Fouda Bekono, Y., & Dimo, T. (2018). Mechanisms of hypotensive action of *Harungana madagascariensis* (Hypericaceae) stem bark aqueous extract in rats. *International Journal of Current Advanced Research*, 7(3 (B)), 10580–10584.
- Touyz, R. M. (2005). Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: Role of angiotensin II: Signalling and vascular remodelling.

- Van Heek, M., Compton, D. S., France, C. F., Tedesco, R. P., Fawzi, A. B., Graziano, M. P., Sybertz, E. J., Strader, C. D., & Davis, H. R. (1997). Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *Journal of Clinical Investigation*, 99(3), 385–390. <https://doi.org/10.1172/JCI119171>
- Van Vliet, B. N., Chafe, L. L., Antic, V., Schnyder-Candrian, S., & Montani, J.-P. (2000). Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44(2), 361–373. [https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00126-X](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00126-X)
- Vanhoutte, P. (2002). Ageing and endothelial dysfunction. *European Heart Journal Supplements*, 4, A8–A17. [https://doi.org/10.1016/S1520-765X\(02\)90068-4](https://doi.org/10.1016/S1520-765X(02)90068-4)
- Vanhoutte, P. M. (2009). How We Learned to Say NO. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(8), 1156–1160. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.190215>
- Vanhoutte, P. M., & Tang, E. H. C. (2008). Endothelium-dependent contractions: When a good guy turns bad! *The Journal of Physiology*, 586(22), 5295–5304. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.161430>
- Vial, A.-J. (2013). *La dépense énergétique liée à l'activité physique et à la composition corporelle chez les jeunes*. 101.
- Viau, C., & Tardif, R. (2003). Toxicologie. In *Environnement et santé publique-Fondements et pratiques* (Edisem/Tec&Doc, pp. 119–143).
- Viles-Gonzalez, J. F., Fuster, V., Corti, R., & Badimon, J. J. (2003). Emerging importance of HDL cholesterol in developing high-risk coronary plaques in acute coronary syndromes. *Current Opinion in Cardiology*, 18(4), 286–294. https://journals.lww.com/co-cardiology/Citation/2003/07000/Emerging_importance_of_HDL_cholesterol_in.8.aspx
- Virdis, A., Dell'Agnello, U., & Taddei, S. (2014). Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas*, 78(3), 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.012>
- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., ... Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

- Wakabayashi, I., & Daimon, T. (2019). Comparison of discrimination for cardio-metabolic risk by different cut-off values of the ratio of triglycerides to HDL cholesterol. *Lipids in Health and Disease*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1098-0>
- Wang, M. (Ed.). (2011). *Metabolic Syndrome: Underlying Mechanisms and Drug Therapies*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9780470910016>
- WHO. (2002). *the World Health report 2002: Reducing risks, Promoting Healthy Life* (World Health Organization 2002). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>
- WHO (Ed.). (2003). *Shaping the future* (World Health Organization 2003).
- WHO. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
- WHO. (2015). *World health statistics 2015* (World Health Organization 2015).
- WHO. (2016a). *Hearts :Technical package for cardiovascular disease management in primary health care*. WHO Press, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
- WHO. (2016b). *Rapport mondial sur le diabète* (p. 88). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf?sequence=1>
- WHO. (2018a). *Disease burden and mortality estimates*. WHO; World Health Organization. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
- WHO. (2018b). Noncommunicable diseases country profiles 2018. *Geneva*, 224.
- WHO. (2018c). *World health statistics 2018: Monitoring health for the SDGs* (World Health Organization 2018). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>
- WHO. (2020). *Obesity*. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity>
- WHO. (2021). *World health statistics 2021: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>
- WHO/EMRO. (2013). *Hypertension artérielle: Un problème de santé publique | Journée mondiale de la Santé 2013* [Journée mondiale de la Santé]. <http://www.emro.who.int/fr/media/world-health-day/public-health-problem-factsheet-2013.html>

- Wilbur, K. M., Bernheim, F., & Shapiro, O. W. (1949). The thiobarbituric acid reagent as a test for the oxidation of unsaturated fatty acids by various agents. *Archives of Biochemistry*, 24(2), 305–313.
- World Health Organization (Ed.). (2007). *Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. World Health Organization.
- Xu, L., Zhao, X.-Y., Wu, Y.-L., & Zhang, W. (2015). The Study on Biological and Pharmacological Activity of Coumarins. *Proceedings of the 2015 Asia-Pacific Energy Equipment Engineering Research Conference*. 2015 Asia-Pacific Energy Equipment Engineering Research Conference, Zhuai City, China. <https://doi.org/10.2991/ap3er-15.2015.33>
- Yang, G., & Chen, D. (2008). Alkaloids from the Roots of *Zanthoxylum nitidum* and Their Antiviral and Antifungal Effects. *Chemistry & Biodiversity*, 5(9), 1718–1722. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890160>
- Yusuke Moritoh, Koji Takeuchi, & Masatoshi Hazama. (2009). Voglibose, an Alpha-glucosidase Inhibitor, to Increase Active Glucagon-like Peptide-1 Levels. *Molecular and Cellular Pharmacology*, 1(4), 188–192. <https://doi.org/10.4255/-c/har-ac63.09.22>
- Zahoui, O. S., Bleu, G. M., Soro, T. Y., & Traore, F. (2016). Étude des effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *zanthoxylum zanthoxyloïdes* (Lam.) waterman, 1981 (Rutaceae) sur le coeur isole de rat et l'aorte isolée de cobaye. *Journal of Applied Biosciences*, 99(1), 9354. <https://doi.org/10.4314/jab.v99i1.1>
- Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A. M., Nițulescu, G. M., Kouretas, D., Veskoukis, A., Tsoukalas, D., Engin, A. B., Aschner, M., & Margină, D. (2019). A Review of the Alleged Health Hazards of Monosodium Glutamate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(4), 1111–1134. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12448>
- Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., Bixby, H., Cowan, M., Ali, M., Taddei, C., Lo, W., Reis-Santos, B., Stevens, G., Riley, L., Miranda, J., Bjerregaard, P., Rivera, J., Fouad, H., Ma, G., ... Zuñiga Cisneros, J. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*, 387(10027), 1513–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)

Liste des Publications

- Fouda Bekono, Y.,** Tom, E.N.L., Atsamo, A.D., Bonabe, C., Dimo, T. (2020). Effects of stem bark aqueous extract of *Fagara tessmannii* Engl (Rutaceae) on cardiovascular risks related to monosodium glutamate-induced obesity in rat: *In vivo* and *in vitro* assessments. *Journal of Ethnopharmacology*, 112972. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112972>
- Fouda Bekono, Y.,** Tom, E.N.L., Aboubakar Oumarou, B-F., Mbolang, L.N., Tegah Kuissu, A.M.-N., Dzeufiet Djomeni, P.D., Dimo, T. (2020). Aqueous Extract of *Fagara tessmannii* Engl. (Rutaceae) Exhibits Antihypertensive Activity in NO Synthase Inhibitor-Induced Hypertensive Rats. *Journal of Integrative Cardiology Open Access*, 1–9. <https://doi.org/10.31487/j.JICOA.2020.05.07>



Effects of stem bark aqueous extract of *Fagara tessmannii* Engl (Rutaceae) on cardiovascular risks related to monosodium glutamate-induced obesity in rat: In vivo and in vitro assessments

Yannick Bekono Fouda^a, Esther Ngo Lemba Tom (Ph.D.)^b, Albert Donatien Atsamo^a, Christian Bonabe^c, Théophile Dimo^{a,*}

^a Department of Animal Biology and Physiology, Laboratory of Animal Physiology, University of Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaoundé, Cameroon

^b Department of Biological Sciences, Higher Teachers' Training College, University of Yaoundé I, P.O. Box 47, Yaoundé, Cameroon

^c Department of Biological Sciences, Faculty of Sciences, University of Ngaoundéré, P.O. Box 454, Ngaoundéré, Cameroon

ARTICLE INFO

Keywords:

Monosodium glutamate
Obesity
Insulin resistance
Vascular dysfunction
Cardiovascular diseases
F. tessmannii

ABSTRACT

Ethnopharmacological relevance: *Fagara tessmannii* is a shrub of the African rainforests in South-West, Centre, South and East provinces in Cameroon. It is used in traditional medicine for the treatment of tumors, swellings, inflammation, gonorrhoea, schistosomiasis, antifungal, heart diseases and as anti-hypertensive.

Aim of the study: We investigated the potential effects of *F. tessmannii* on cardiovascular risk related to monosodium glutamate-induced obesity.

Materials and methods: Monosodium glutamate (MSG, 4 mg/g/day) was injected subcutaneously to newborn Wistar rats for the four consecutive first days of their life and on the 6th, 8th and 10th day after birth. After 21 weeks, obese rats were treated orally with *F. tessmannii* (100 or 200 mg/kg/day), orlistat (10 mg/kg/day) or telmisartan (10 mg/kg/day) for 6 weeks. Body weight, obesity, body mass index (BMI), Lee index, insulin sensitivity and glucose tolerance, blood pressure, lipid profile as a Coronary Risk Index (CRI), and reactivity of isolated thoracic aorta were evaluated.

Results: In addition to significantly decrease body weight (17.60% and 20.34%), BMI, Lee's index, retroperitoneal fat, total adiposity, and coronary risk indicators, *F. tessmannii* has significantly decreased insulin resistance and hyperglycemia and high blood pressure observed in MSG-obese rats. The high contractility to phenylephrine as well as the hypersensitivity to sodium nitroprusside (a nitric oxide-donor), observed in MSG aortic rings were significantly reduced by the *F. tessmannii* extract. Enhanced serum Na⁺ and Cl⁻ levels and decreased K⁺ observed in obese rats were also significantly reversed after *F. tessmannii* treatment.

Conclusions: *F. tessmannii* fights against obesity and associated cardiovascular risks by modulating production and vascular responsiveness to vasoactive factors, monitoring premature aging. *F. tessmannii* promotes the loss of ectopic fat and other fatty tissues, the sensitivity of the peripheral tissues to insulin, the energy expenditure and the renovascular decompression and regulates ions movement which prevents hypertension.

1. Introduction

The leading causes of noncommunicable diseases (NCDs) deaths (71% of global death in 2016) are mainly cardiovascular diseases (CVDs, 31% of global deaths), cancers (16% of global deaths), chronic respiratory diseases (7% of all global deaths) and diabetes (3% of all deaths) (WHO, 2018). The growing increase in the prevalence of multifactorial risk for developing CVDs is an alarming situation (WHO, 2018). Both early and chronic exposures to a sedentary lifestyle and

unhealthy eating habits finally lead to a steady increase in cases of obesity, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, systemic hypertension, and majors risk factors for CVDs (Ren et al., 2008). Obesity and CVDs have been increasing and reaching pandemic proportions in both developed and incoming countries (Dixit et al., 2012; Ortega et al., 2016).

At individual level, multiple endogenous or environmental causes could lead to these risk factors (Wang and Liao, 2012). Monosodium glutamate (MSG) treatment of neonatal rodents results in a syndrome

* Corresponding author.

E-mail addresses: yannickfouda81@yahoo.com (Y.B. Fouda), esther_ngotom@yahoo.com (E. Ngo Lemba Tom), atsamoalbert@yahoo.fr (A.D. Atsamo), bonabe_2000c@yahoo.fr (C. Bonabe), dimo59@yahoo.com (T. Dimo).

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112972>

Received 19 December 2019; Received in revised form 22 April 2020; Accepted 9 May 2020

Available online 22 May 2020

0378-8741/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations

AC	abdominal circumference
Ach	acetylcholine
Cmax	maximal contraction
EC50	concentration inducing the half-maximal effect
<i>F. tessmannii</i> (Ft)	<i>Fagara tessmannii</i> extract
MSG	monosodium glutamate

pD2	sensitivity of vessels to agonist
Phe	phenylephrine
PP	pulse pressure
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system
Rmax	maximal relaxation
ROS	reactive oxygen species
SBP	systolic blood pressure
SNP	sodium nitroprusside

notably characterized by damage to several hypothalamic nuclei and endocrine abnormalities. These neuroendocrinological and behavioral disorders cause situations leading to a greater percentage of body fat accumulation, especially visceral fat, and ultimately to significantly greater Lee's index of obesity in mature animals (Papa et al., 1997; Mozes et al., 2000; Miranda et al., 2017). As a "Millennium Disease", obesity has deleterious effects on metabolic homeostasis and affects numerous organ systems including heart, kidney and the vascular system (Schlienger, 2010; Hall et al., 2015; Lerman et al., 2019). Adipose tissue is an endocrine organ which has a fundamental role in metabolism and homeostasis regulation through the secretion of several biologically active adipokines with different protein structures and functions including cytokines such as leptin (Nalini et al., 2015; Hernández Bautista et al., 2019), proteins involved in the regulation of blood pressure, vascular homeostasis or angiogenesis, in addition to comorbidity of more cardiovascular risks through insulin resistance on this state (Arçari et al., 2009). Endothelial vasoactive factors regulate vascular homeostasis under physiological conditions and maintain basal vascular tone. Evidence for endothelium-derived vasomotor dysfunction as one of the early alterations associated with coronary heart disease in obesity is clearly demonstrated (Perticone et al., 2001; Fulop et al., 2007; Barton et al., 2012). For instance, obesity is regarded as an important independent predictor of a high-risk factor for the development of metabolic disorders, type 2 diabetes, systemic hypertension, atherosclerosis dyslipidemia, and CVDs including atherosclerosis-related diseases, myocardial infarction, stroke, renal insufficiency and brain disease (Roh and Jung, 2012).

Although the incidence of CVDs continues to increase, there are no typical pharmacological therapies for its treatment, the result of their deleterious effects and the amplification of other metabolic disorders, or the relapse when the treatment is interrupted, in considering its multifactorial nature. Thus, on the back of hygiene and eating behavior and physical exercise (Dixit et al., 2012), the development of new and safer therapies against obesity and outcomes CVDs represents a priority for both researchers and the health system (Alonso et al., 2012). Plants have been used as traditional natural medicines for healing various diseases and are reported to have biological activity (Tom et al., 2018a). *Fagara tessmannii*, a shrub of the African rainforests, is used in folk medicine for the treatment of infertility, uterine leiomyoma, sexual weakness (Massoma Lembè et al., 2011) and heart diseases (Okeyo, 2008). Its anti-inflammatory/analgesic, anti-oxidant and anticancer activities (Pachon et al., 2007; Kenmoe Djeukeu et al., 2019), antiviral and antifungal effects (Yang and Chen, 2008) activities were proved. Different secondary metabolites such as triterpenes - which inhibit α -glucosidase (Mbaze et al., 2007) - alkaloids and polyphenolic compounds have been identified from *Fagara sp.* in previous studies (Ayofor et al., 1984). Some metabolites isolated from *Fagara species* have shown cytotoxic, molluscicidal, anticonvulsant, anti-sickling, anaesthetic, antibacterial, anti-hypertensive and anti-inflammatory properties (Adesina, 2005). This study was carried out to investigate the effect of the crude stem bark extract of *F. tessmannii* on cardiovascular risk related to MSG-induced obesity in rat.

2. Materials and Methods**2.1. Chemicals**

Monosodium salt of glutamic acid, ethyl-carbamate, acetylcholine, phenylephrine and sodium nitroprusside were supplied from Sigma Aldrich chemical co (St. Louis, MO, USA), heparin choay from Sanofi-Aventis (France), insulatard from Sanofi Aventis (Germany). All the salts used for Krebs and saline solution were purchased from Fluka Analytical (France). Reagents for ions' quantification were obtained from Biolabo (France). Orlistat (Xenical) was obtained from Roche Pharma (Boulogne-Billancourt, France) and telmisartan from Stada Arzneimittel (Bad Vilbel, Germany).

2.2. Plant material and preparation of the extract

Fresh *F. tessmannii* stem barks were collected at Diang, Bertoua (East Region, Cameroon) in December 2016. The plant was identified as compared to the voucher sample registered under the No. 1490/SRFK deposited at the Cameroon National Herbarium. The powdered sample (500 g) of air-dried stem bark obtained with the help of an electrical grinder was introduced into 5 L of distilled water and boiled for 15 min. The resulting decoction was progressively filtered through Whatman paper No. 3 and further dried in drying-cupboard (45 °C). A crude brown extract powder (*F. tessmannii* extract, 80.47 g) was obtained, giving a yield of 16.09% (w/w).

2.3. Phytochemical screening tests

The qualitative phytochemical investigations were carried out to identify some main bioactive components of the extract (alkaloids, terpenes, saponins, mucilage, triterpenes, coumarin, tannins, polyphenols, flavonoids, oxalates, cardiac glycosides, anthocyanin, betacyanin, and quinones) as described by Njoku and Obi (2009).

2.4. Animals and monosodium glutamate-induced obesity

All experimental procedures were approved by the Cameroon National Ethical Committee (authorization number FW-IRB00001954). Pregnant rats were housed singly prior to delivery and fed adjusted nest of 8 pups in plexiglass cages. Obesity was induced by treating both neonatal male and female with cervical subcutaneous injection of monosodium salt of glutamic acid, 4 mg/g of body weight (*bw*) in 20 μ L, once in a day, for the four consecutive first days and once a day on the 6th, 8th and 10th day after birth. While the pups of the control group were received subcutaneously the same volume of equimolar saline solution instead of MSG based on combine methods with slight adjustments (Papa et al., 1997; Dixit et al., 2012; Miranda et al., 2017). Experimental offspring were weaned at four weeks of age and then were housed in collective cages at the animal house of the Department of animal biology and physiology, Faculty of Science, University of Yaoundé I, Cameroon under controlled conditions of light (light/dark cycles of 12/12 h) at 22 \pm 5 °C temperature until the age of 21 weeks. The abdominal circumference (AC) (immediately anterior to the fore-foot), body length (naso-anal length) measurements were made in ether

anesthetized fasting rats and used to determine body mass index (BMI) (Novelli et al., 2007) and Lee's index (Da Cunha et al., 2014), as indicators of obesity. The obese state was confirmed at 90 days of age. They were allowed an extra 8 weeks to increase cardiovascular risks.

2.5. Experimental design

On week 21, after obese random selection according to Lee's index and BMI, rats of the non-obese group for which the values were lower than 306 and 0.60 respectively were classified as normal and given vehicle. For values higher than 315 and 0.69, the rats of MSG-received group were considered as obese. Each kind of the main MSG-obese group were randomly divided in five subgroups given respectively vehicle, *F. tessmannii* (100 or 200 mg kg⁻¹), orlistat (10 mg kg⁻¹) or telmisartan (10 mg kg⁻¹). Each obese and non-obese rat was treated orally once a day during 6 weeks. The rats had also ad libitum access to standard diet and tap water and housed in the same evoked dark/light and climatic conditions.

2.6. Oral glucose tolerance test and insulin tolerance test

At 26 weeks of age, body weight and baseline blood glucose levels were determined on 16-h fasted rats. To perform oral glucose tolerance tests (OGTT), blood was withdrawn from the tail vein and glucose levels were estimated using a glucometer (AccuCheck Active, Roche, Germany) at 30, 60, 90, 120 and 180 min after intragastric glucose load (3 g.kg⁻¹). The insulin tolerance tests (ITT) were performed three days after OGTT in the same fasting conditions. Briefly, each 16 - hour fasted rat received a single dose of insulin (Insulatard: 0.15 IU.kg⁻¹; ip) at t_0 (Buettner, 2006). Blood glucose was measured at t_0 , t_{15} , t_{30} and at t_{60} to obtain the speed (slope) of plasma glucose disappearance rate or the insulin sensitivity index (K_{ITT}). Glucose (3 g.kg⁻¹) was administrated at t_{60} to stop fall in plasma glucose.

2.7. Hemodynamic parameters recording

On the last day of the experiment, rats were anesthetized with an intraperitoneal injection of ethyl-carbamate (1.5 g/kg body weight). A tracheotomy was performed for spontaneous breathing, and a polyethylene catheter was inserted into the right femoral vein to allow bolus injection of heparin (30 UI) in order to prevent intravascular blood clotting. Arterial blood pressure and pulse were measured using the direct method as previously described (Bopda Mtopi et al., 2007). Briefly left carotid artery was cannulated with polyethylene catheter connected to a pressure transducer (RX 104A, BIOPAC Systems Inc., California, USA) for continuous monitoring of blood pressure (BP), using the Biopac acqknowledge data acquisition analysis software. The values of BP were monitored after stabilization for at least 30 min. At the end of the experiment, blood samples were collected from the carotid puncture in unconscious rats. Then, the thorax was opened and the descending thoracic aorta was quickly removed and immersed in Krebs–Henseleit solution (KHs) for in vitro assays. Leftovers carcass were dissected and heart, kidney and fat pad around the organs, and total fat (adiposity) tissues were also weighted. After centrifugation, the resulting heart, liver, kidney, brain, and bowel 10% homogenate and plasma were stored at -20 °C for further analysis.

2.8. Vasoreactivity assays

The thoracic aorta was removed and mounted as described previously (Tom et al., 2018b). Briefly, the thoracic aorta immersed in KHs was cleaned from adherent connective tissues and cut into rings (2–3 mm in length), taking special care to avoid endothelium damage. Rings were mounted between two hooks, one fixed to the chamber wall while the other was attached to an isometric force transducer (it50, EMKA Technologies, France) and maintained into organ bath at 37 °C in

KHs pH 7.4 (mM): NaCl 118, KCl 4.65, CaCl₂ 2.52, MgSO₄ 1.64, KH₂PO₄ 1.18, NaHCO₃ 24.9 and glucose 12 and gassed with oxygen, to allow vessels mechanical isometric response measurement. Tissues were equilibrated under a resting tension of 2 g for at least 1 h and exposed to potassium chloride-induced (KCl, 0.1 M) contraction followed by resting tension return with frequent KHs washing. The presence of a functional endothelium was then assessed by the ability of endothelium-dependent dilator acetylcholine (Ach, 10⁻⁶ M) to induce more than 70% relaxation of aortic rings precontracted with phenylephrine (Phe, 10⁻⁶ M). Cumulative concentration response curves to Phe (10⁻¹¹–10⁻⁴ M) were obtained in intact and denuded vessels. When the contractile response curve to Phe reached the plateau phase of maximum tension, the endothelium-dependent dilator acetylcholine (10⁻¹¹–10⁻⁴ M) was cumulatively added only in the organ bath with intact aortic rings. A similar experiment was carried out with a NO-donor, sodium nitroprusside (SNP, 10⁻¹¹–10⁻⁴ M) in denuded vessels.

2.9. Biochemical determination

Triacylglycerols (TAG), total cholesterol (TC) and High-Density Lipoprotein cholesterol (HDL-c) were estimated using standard kits from Fortress diagnostic. Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-c) and Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol (VLDL-c) concentration, index of cardiovascular risk, coronary risk (CRI) and Atherogenic (AI) were calculated. Changes in sodium, potassium and chloride ions levels were measured from serum samples using fortress diagnostic kits, UK. While tissue nitrites concentration was assayed using the Griess reagent method and sodium nitrites as a standard according to Green et al. (1982).

2.10. Data management and analysis

BMI was obtained by dividing body weight (g) with the square of the length (cm²); Lee's index was calculated as root cube of body weight (g) divided by naso-anal length (cm) x10³. The rate constant for plasma glucose disappearance (K_{ITT} as %/min) was calculated from the formula $0.693/t_{1/2}$. The plasma glucose $t_{1/2}$ were calculated from the slopes of least square analysis of the plasma glucose concentrations between 0 and 60 or 15 and 30 min after ip insulin injection, when the plasma glucose concentration declined linearly (Bonora et al., 1989; Okita et al., 2014). Formula ($LDL-c = TC - (HDL-c + TAG/5)$) was used to calculate LDL-c Friedewald et al. (1972), while cardiovascular risk, coronary risk index (CRI) and atherogenic index (AI), were calculated as Cardiovascular risk = TAG/HDL-c (Wakabayashi and Daimon, 2019); CRI = TC/HDL-c ratio and AI = LDL-c/HDL-c ratio (Millán et al., 2009). The vasoactive response to agonists (Phe, Ach, SNP), especially its maximal effects was expressed as a percentage of the appropriated precontractile tone (KCl or Phe). Sensitivities of vessels to agonists, given as pD₂ with negative correlation, the negative logarithm molar of EC₅₀ (concentration required to achieve a half-maximal effect) was extracted to nonlinear regression curve fit and Areas Under Curves were also calculated. All data were expressed as mean ± SEM while *n* represents the number of rats or aorta rings used in the experiments. Statistical comparisons were made using student's paired/unpaired t-tests as well as by one-way and two-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's or Bonferroni's posthoc tests when appropriate. Data were analyzed by using GraphPad Prism version 8.0 (GraphPad Software, San Diego, California USA), with significance set to $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Phytochemistry

Preliminary phytochemical screening of *F. tessmannii* aqueous

extract revealed the presence of alkaloids, terpenoids, saponins, mucilage, coumarin, phenols compound including flavonoids, tannin (gallic tannin, phlobatannin), Proanthocyanidols. While oxalates, quinones, betacyanin, and anthocyanins were absent.

3.2. Morphometrical modification induced by subcutaneous injection of monosodium glutamic acid in neonatal offspring: effect of *F. tessmannii*

The morphometrical profile of the animals studied is shown in Table 1. It has been observed in the animals' given MSG as neonates a remarkable elevated body weight (241.43 ± 8.66 (14.21%) vs 211.40 ± 1.76 g in control rats) and abdominal circumference (AC) (19.10 ± 0.34 (13.13%) vs 16.88 ± 0.59 cm in control rats ($P < 0.01$)). The increase reached 15.23% and 17.53% ($P < 0.01$) at the end of the experiment (six weeks) respectively for body weight and AC as compared to the control group (Table 2).

At 21 weeks of age, the growth (expressed in nasoanal length) of the rats treated with MSG significantly decreased ($P = 0.003$) compared to the control group (Table 1). The body weight and AC enhancement combined with growing lags result in the observed changes in both BMI and Lee's index of the control group as well as male and female after MSG treatment (Table 1). There was a significant increase ($p < 0.001$) of 27.35% and 10.04% respectively for the BMI and the obesity Lee's index in MSG treated rats at the end of week 21. *F. tessmannii* intragastrically administered to MSG-obese rats has significantly decreased BMI and Lee's index. As expected, *F. tessmannii* (100 and 200 mg kg⁻¹) induced a decrease of 17.60% and 20.34% of body weight. The decrease in AC was respectively 8.00% and 8.06% at the two doses studied (Table 2). The same decrease was observed in the presence of orlistat and telmisartan.

As shown in Table 2, *F. tessmannii* (100 and 200 mg kg⁻¹) aqueous extract significantly reduced the retroperitoneal fat and adiposity and significantly increased the heart's and kidney's/fat ratio as compared to MSG-obese rats.

3.3. Glucose and lipids metabolisms

As shown in Fig. 1A as basal values on week 26, MSG-treated rats had moderately increased plasma glucose (21.70%, $p < 0.01$). OGTT has shown MSG treatment had delayed the appearance of glucose peak from 30 min (control group) to 2 h. MSG-obese rats treated with *Fagara tessmannii* extract had efficiently modulated the basal plasma glucose and reduced the delay of glucose peak appearance compared to those MSG group.

The effect of parenteral administration of insulin was significantly ($p < 0.05$) lagged in MSG-obese rats as compared to the control group. Plasma glucose declined from 100% (baseline) to $111.07 \pm 3.41\%$ vs. $99.22 \pm 4.01\%$ (15 min), $95.63 \pm 1.91\%$ vs. $69.61 \pm 1.69\%$ (30 min) and $86.02 \pm 3.10\%$ vs. $63.63 \pm 2.32\%$ respectively for MSG-obese and control groups (Fig. 1C). A significant fall of the plasma glucose disappearance constant (K_{ITT} , $0.34 \pm 0.12\% \cdot \text{min}^{-1}$ vs $0.90 \pm 0.12\% \cdot \text{min}^{-1}$ (0 – 60 min) and $0.97 \pm 0.43\% \cdot \text{min}^{-1}$ vs $2.76 \pm 0.38\% \cdot \text{min}^{-1}$ (15 – 30 min)) was observed in MSG-obese rat as compared to the control (Fig. 1). The administration of *F. tessmannii* as well as orlistat and telmisartan to MSG-obese rats have significantly increased ($p < 0.05$) glucose-lowering effect of insulin and consequently improved the K_{ITT} .

Lipid variables are summarized in Table 3. The MSG-obese rats exhibited a significant ($p < 0.001$) increase in TC, TAG, TAG/HDL-c and CRI, and decreased in HDL-c (40.80%, $p < 0.01$) compared with the control group. *Fagara* aqueous extract (100 and 200 mg.kg⁻¹) significantly enhanced the HDL-c (87.18 and 93.99%, $p < 0.001$), while reducing the TAG (29.91 and 25.82%, $p < 0.01$), and TC (21.39 and 26.66%, $p < 0.001$) levels respectively, and the consequent vascular risk index as compared to the MSG-obese rats.

3.4. Effect of aqueous extract of *Fagara tessmannii* on arterial blood pressure

Fig. 2 summarizes the effect of *F. tessmannii* aqueous extract on BP. Administration of MSG significantly increased systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) after 27 weeks. The increase was 21.92% ($p < 0.001$) and 29.71% ($p < 0.05$) as compared to control rats respectively for the SBP and DBP. Treatment with *F. tessmannii* extract (100 and 200 mg.kg⁻¹) during six weeks significantly decreases SBP and pulse pressure (PP) as compared to monosodium-induced obese rats. The DBP decreases were 15.29% at the dose of 100 mg.kg⁻¹ ($p < 0.05$) as compared to monosodium-induced obese rats. Orlistat and telmisartan significantly reduced SBP and DBP as compared to monosodium-induced obese rats. However, only telmisartan significantly reduced the PP as compared to monosodium-induced obese rats.

3.5. Effect of *Fagara tessmannii* on α -adrenergic-mediated contractility in aortic rings of monosodium glutamate-induced obese rat

Monosodium glutamate intake significantly enhanced phenylephrine-induced constriction of isolated aortic rings as compared to control rats (Fig. 3A). We found an enhancement of both potencies (pD₂) and efficacy (maximal response, C_{max}) of vasoconstriction induced by α -adrenergic stimulation in MSG obese rats as compared to the control (Fig. 3B). The area under the curve (AUC) 1.6-fold greater in obese than control ($p < 0.05$), was significantly reduced ($p < 0.01$) in rats treated by *F. tessmannii* extract (100 or 200 mg. kg⁻¹) as compared to MSG obese rats (Fig. 3B). It is clearly shown that, in obese rats treated with extract, potency, as well as efficacy and contractile response to Phe, were highly diminished than orlistat and telmisartan treated rats.

3.6. Vasodilator response to acetylcholine and sodium nitroprusside on Phe-precontracted aortic rings of obese rat treated with *F. tessmannii*

As shown in Fig. 4A and 5B, sodium nitroprusside (SNP) a nitric oxide donor significantly induced vasorelaxation in monosodium-induced obese rats as compared to control rats. *F. tessmannii* (100 or 200 mg.kg⁻¹) significantly reduced the AUC ($p < 0.01$) of SNP induced vasorelaxation as compared to monosodium-induced obese rats. We

Table 1
Morphometric state after the 21st week of mono salt sodium glutamic acid's intake.

	Control		MSG-Obese		P-value ^a	
	Mean \pm sem	n	Mean \pm sem	n		
Body weight (g)	♂	237.25 \pm 22.64	6	272.09 \pm 7.51	20	0.075
	♀	194.17 \pm 7.82	6	213.33 \pm 10.06	20	0.232
	(♂♀)	211.40 \pm 1.76	12	241.43 \pm 8.66	40	0.052
AC (cm)	♂	16.65 \pm 1.23	6	20.15 \pm 0.35	20	0.002
	♀	17.03 \pm 0.65	6	17.98 \pm 0.41	20	0.225
	(♂♀)	16.88 \pm 0.59	12	19.10 \pm 0.34	40	0.002
Naso-anal length (cm)	♂	20.75 \pm 0.48	6	19.35 \pm 0.18	20	0.004
	♀	19.13 \pm 0.22	6	17.44 \pm 0.20	20	< 0.001
	(♂♀)	19.78 \pm 0.34	12	18.36 \pm 0.24	40	0.003
BMI (g.cm ⁻²)	♂	0.55 \pm 0.03	6	0.73 \pm 0.02	20	< 0.001
	♀	0.53 \pm 0.01	6	0.70 \pm 0.01	20	0.002
	(♂♀)	0.54 \pm 0.01	12	0.71 \pm 0.02	40	< 0.001
Lee's index	♂	297.28 \pm 3.26	5	334.65 \pm 3.32	19	< 0.001
	♀	302.49 \pm 1.60	6	342.10 \pm 5.37	18	< 0.001
	(♂♀)	300.40 \pm 1.73	11	338.53 \pm 3.19	37	< 0.001

^a Student's unpaired t-test with Holm-Sidak method; AC: abdominal circumference, BMI: body mass index, ♂: male, ♀: female, (♂♀): both male and female, sem: standard error of the mean, n: number of rats in the considerate groups.

Table 2
Effect of *F. tessmannii* on morphometric parameters and tissues weight in monosodium glutamate-induced obese rats.

Control	MSG-Obese					
Vehicle 10 mL.kg ⁻¹	Vehicle 10 mL.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 100 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 200 mg.kg ⁻¹	Orlistat 10 mg.kg ⁻¹	Telmisartan 10 mg.kg ⁻¹	
Morphometric parameters						
Body weight (g)	267.77 ± 26.04	308.43 ± 19.63	254.14 ± 20.43	245.48 ± 20.40 ⁺ *	260.83 ± 18.20	233.77 ± 19.83 ⁺⁺
AC (cm)	17.02 ± 0.59	20.00 ± 0.69 ⁺⁺⁺	18.40 ± 0.75	18.39 ± 0.68	18.60 ± 0.47	17.45 ± 0.71 [*]
Naso-anal length (cm)	21.38 ± 0.76	20.43 ± 0.47	19.86 ± 0.60	19.76 ± 0.60	20.50 ± 0.43	19.62 ± 0.50
BMI (g.cm ⁻²)	0.58 ± 0.02	0.73 ± 0.02 ⁺⁺⁺	0.64 ± 0.03 [*]	0.62 ± 0.02 ^{**}	0.62 ± 0.02 ^{***}	0.60 ± 0.02 ^{***}
Lee's index	299.90 ± 2.48	330.02 ± 2.69 ⁺⁺⁺	318.07 ± 4.54 ⁺⁺⁺	316.09 ± 2.96 ⁺⁺⁺	310.89 ± 1.72 ⁺⁺⁺	312.85 ± 2.91 ⁺⁺⁺
Tissues weight						
Heart (g/100 g lm)	0.52 ± 0.02	0.57 ± 0.01	0.55 ± 0.04	0.54 ± 0.02	0.56 ± 0.02	0.51 ± 0.02
Kidney (g/100 g bw)	0.61 ± 0.03	0.46 ± 0.02 ⁺⁺⁺	0.53 ± 0.03	0.51 ± 0.03 ⁺	0.46 ± 0.01 ⁺⁺⁺	0.55 ± 0.03 [*]
Peri-cardial fat (g/100 g bw)	0.04 ± 0.01	0.16 ± 0.02 ⁺⁺⁺	0.14 ± 0.03 ⁺⁺	0.15 ± 0.03 ⁺	0.21 ± 0.05 ⁺⁺	0.17 ± 0.02 ⁺⁺⁺
Retro-peritoneal fat (g/100 g bw)	1.93 ± 0.28	5.65 ± 0.53 ⁺⁺⁺	3.54 ± 0.46 ⁺⁺	3.88 ± 0.24 ⁺⁺⁺	4.29 ± 0.37 ⁺⁺⁺	3.84 ± 0.50 ⁺⁺
Heart/fat ratio (g.g ⁻¹)	4.95 ± 0.38	1.71 ± 0.16 ⁺⁺⁺	2.23 ± 0.42 ⁺⁺⁺	2.27 ± 0.55 ⁺⁺	2.53 ± 1.41	1.60 ± 0.24 ⁺⁺⁺
Kidney/fat ratio (g.g ⁻¹)	0.31 ± 0.05	0.09 ± 0.01 ⁺⁺⁺	0.16 ± 0.03 ⁺⁺	0.14 ± 0.01 ⁺⁺⁺	0.11 ± 0.01 ⁺⁺	0.16 ± 0.03 ⁺⁺
Adiposity (g/100 g bw) ^Φ	9.23 ± 1.24	27.58 ± 1.82 ⁺⁺⁺	21.24 ± 1.93 ⁺⁺⁺	21.40 ± 1.76 ⁺⁺⁺	23.94 ± 0.76 ⁺⁺⁺	18.73 ± 1.90 ⁺⁺⁺

Φ: mesenteric fat, periepididymal (or uterine for female) fat pad, subcutaneous and intramuscular fat included; Values are expressed as means ± sem, n = 6–8; AC: abdominal circumference, BMI: body mass index, lm: lean mass, sem: standard error of the mean. student's unpaired *t*-test with Holm-Sidak method. + p < 0.05, ++ p < 0.01 and +++ p < 0.001 versus control; *P < 0.05, **P < 0.01 and ***P < 0.001 versus MSG-obese rats.

found no significant difference in Ach induced vasodilation between control rats, obese and extract treated rats (Fig. 4C and 4D). Orlistat and telmisartan treatment significantly reduced (p < 0.05) Ach-induced vasorelaxation as compared to the control group. The vasorelaxation induced by Ach was significantly (p < 0.05) decreased in the orlistat group as compared to monosodium-induced obese aortic rings.

3.7. Effect of *F. tessmannii* on serum sodium, potassium, and chloride ions levels

As shown in Fig. 5, the administration of MSG after 27 weeks resulted in, a significant increase of sodium and chloride ions (p < 0.001),

and a significant decrease of potassium ions (p < 0.05). The changes were 59.45, 44.73 and 39.93% respectively as compared to the control group. Administration of *F. tessmannii* (100 or 200 mg.kg⁻¹), as well as orlistat or telmisartan, significantly decreased sodium and chloride ions as compared to monosodium glutamate-induced obese rats (Fig. 5A and 5B). Treatment with the plant extract (100 or 200 mg.kg⁻¹) and orlistat significantly improved potassium ions as compared to monosodium glutamate-induced obese rats (Fig. 5C).

3.8. Effect of different treatments on tissues nitrites

Chronic obesity resulted in a significant decrease in nitrites levels in

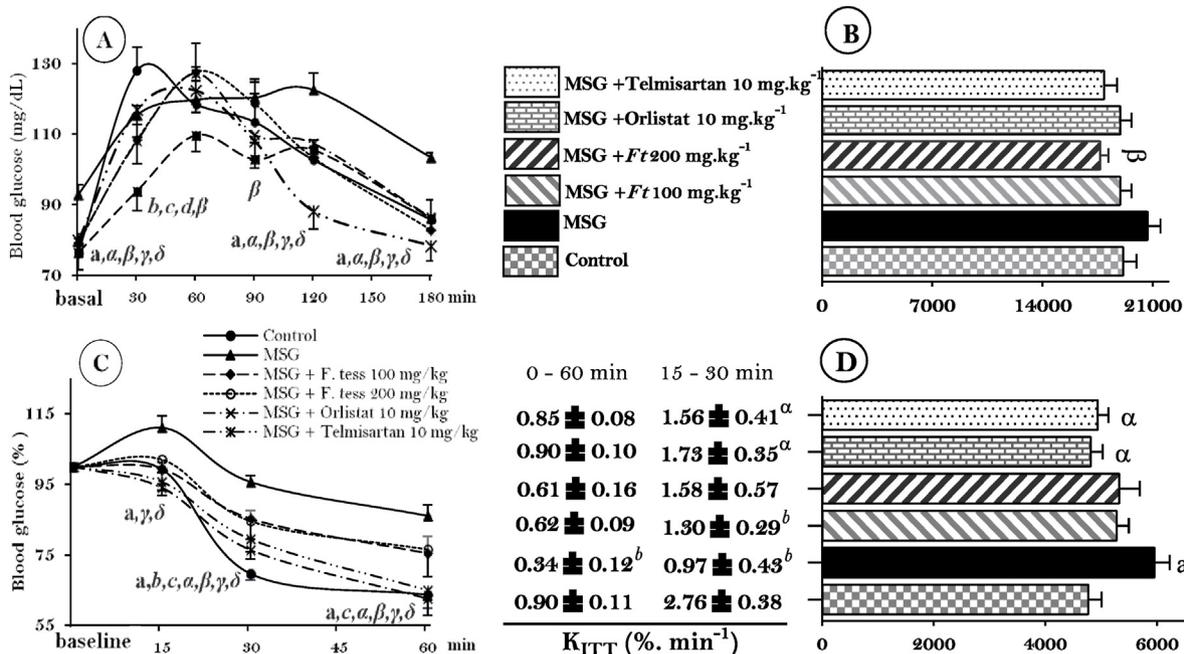


Fig. 1. Effect of *F. tessmannii* on glucose tolerance. The glucose curves during an oral glucose (A) and insulin (B) tolerance tests and AUC: area under curves of OGTT (B) and IIT (D). Values represent means ± sem, n = 6–10. Ft: *Fagara tessmannii*, K_{ITT}: Constancy for plasma glucose disappearance rate. a,b,c,d,e p < 0.05: respectively MSG, Ft100, Ft200, orlistat, and telmisartan groups as compared to control and α,β,γ,δ p < 0.05: respectively Ft100, Ft200, orlistat, and telmisartan versus MSG-obese rats using one-way (AUC) and two-way (curves) ANOVA followed by Dunnett's posthoc test or Tukey Kramer's posthoc and unpaired *t*-test of student (K_{ITT}).

Table 3
Effect of *Fagara tessmannii* aqueous extract on lipid profile MSG-induced obese of rats.

Control	MSG-Obese					
Vehicle 10 mL.kg ⁻¹	Vehicle 10 mL.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 100 mg.kg ⁻¹	<i>F. tessmannii</i> 200 mg.kg ⁻¹	Orlistat 10 mg.kg ⁻¹	Telmisartan 10 mg.kg ⁻¹	
Lipid profile (mg.dL⁻¹)						
Triacylglycerols	129.67 ± 5.42	223.89 ± 11.36 ⁺⁺⁺	156.92 ± 7.61 ^{***}	167.74 ± 8.16 ^{**}	224.83 ± 13.22 ⁺⁺⁺	137.98 ± 7.47 ^{***}
Total cholesterol	85.03 ± 2.86	126.21 ± 6.03 ⁺⁺⁺	99.21 ± 3.62 ^{***}	92.57 ± 1.65 ^{***}	93.28 ± 4.44 ^{***}	78.38 ± 5.47 ^{***}
HDL-cholesterol	19.80 ± 0.74	11.72 ± 0.62 ⁺⁺	21.93 ± 1.18 ^{***}	22.73 ± 1.79 ^{***}	20.19 ± 1.50 ^{***}	20.54 ± 1.05 ^{***}
LDL-cholesterol	42.61 ± 3.62	54.12 ± 2.05	49.57 ± 4.33	42.49 ± 5.08	45.21 ± 4.71	29.98 ± 3.72 ^{**}
VLDL-cholesterol	27.03 ± 1.72	44.78 ± 3.22 ⁺⁺	29.64 ± 2.24 ^{**}	31.80 ± 2.72 [*]	44.97 ± 3.37 ⁺⁺⁺	29.51 ± 2.62 ^{**}
Vascular Risks indicators						
Cardiovascular Risk index	8.26 ± 1.29	15.85 ± 2.34 ⁺⁺⁺	8.61 ± 0.93 ^{**}	6.52 ± 0.63 ^{***}	14.86 ± 0.92 ⁺⁺	7.00 ± 1.13 ^{***}
Coronary Risk Index	1.83 ± 0.03	2.73 ± 0.13 ⁺⁺	1.79 ± 0.15 ^{**}	1.64 ± 0.06 ^{***}	2.36 ± 0.33	2.10 ± 0.14
Atherogenic index	0.37 ± 0.05	0.36 ± 0.04	0.33 ± 0.03	0.36 ± 0.06	0.48 ± 0.14	0.55 ± 0.04

Values are expressed as means ± sem, n = 6–8. Cardiovascular Risk index = Triacylglycerols/HDL-cholesterol, Coronary Risk Index = Total cholesterol/HDL-cholesterol, Atherogenic index = LDL/HDL-cholesterol, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, VLDL: very low-lipoprotein. ++p < 0.01 and +++p < 0.001 versus control; *p < 0.05, **p < 0.01 and ***p < 0.001 versus MSG-obese rats (One-way ANOVA & Tukey's posthoc test).

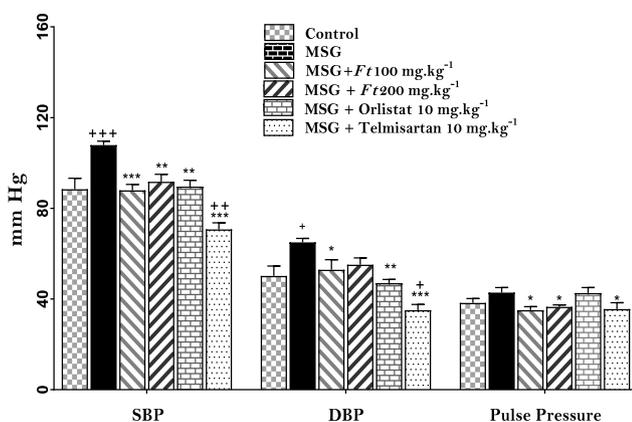


Fig. 2. Effect of *F. tessmannii* on arterial blood pressure. Values represent means ± sem, n = 6–8. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, Ft: *Fagara tessmannii*, +p < 0.05, ++p < 0.01 and +++p < 0.001 versus control; *p < 0.05, **p < 0.01 and ***p < 0.001 versus MSG-obese rat (one-way ANOVA & Dunnett's posthoc test).

the brain and heart (Fig. 6A and 6B). The administration of *F. tessmannii* did not significantly modify the levels of nitrites in the brain and heart. There was no significant difference in the nitrites levels of liver and kidney for all groups; except the group of rats treated with telmisartan which presents respectively a significant decrease of nitrites as compared to control group (Fig. 6C) and a significant increase of nitrites as compared to monosodium glutamate obese group (Fig. 6D). The nitrites levels were significantly increased in orlistat treated rats as compared to control rats (Fig. 6E).

4. Discussion

This study aimed to investigate whether *F. tessmannii* stem bark aqueous extract manages MSG-obesity induced cardiovascular risks. We observed elevated body weight in MSG-treated rats as compared to control rats. This result is similar to those of other researchers (Papa et al., 1997; Dixit et al., 2012). In fact, MSG treatment rat results in damage of several hypothalamic nuclei, endocrine abnormalities and obesity based on the greater percentage of fatty tissue in the intra-abdominal and femorogluteal regions, and Lee's index of obesity (Hernández Bautista et al., 2019). The administration of *F. tessmannii* aqueous extract (100 and 200 mg.kg⁻¹) induced body weight loss in a dose-dependent manner. The extract induced a decrease of abdominal fat accumulation, adiposity and consequently, obesity index (BMI and

Lee's index) on MSG-obese rats. Overweight and obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to global health including CVDs (Ortega et al., 2016; Gadde et al., 2018).

The most prevalent form of the constellation of metabolic abnormalities linked to insulin resistance is found in patients with abdominal obesity or visceral adipose tissue (Després et al., 2008). Insulin resistance, a fundamental "disorder" which appears before and result in hyperglycemia is associated with a set of cardiometabolic risks which not only type 2 diabetes but also contributed to the development of hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease (Pedersen, 1992; Reaven, 1993; Rutter et al., 2005; Meigs et al., 2007). It has been demonstrated that the efficacy of new treatment of CVDs outcoming from obesity should be assessed by their effect on body weight. Then, treatment should be considered effective if it prevents further hypertriglyceridemia, weight gain, by inducing a 5 – 10% weight loss from the initial value, and allows long-term maintenance of the weight loss once it is achieved (Foster et al., 1997; Sattar and Lean, 2009; Hall and Kahan, 2018). Weight loss promotes the increase of GLUT 4 content in all insulin-sensitive tissues (Papa et al., 1997). This effect could be involved in the reported increase in insulin sensitivity and low plasma glucose observed in *Fagara* treated groups.

The main effects of alkaloids and polyphenols components on the vascular system have been reviewed: increasing plasma antioxidant activity and HDL-cholesterol, decreasing LDL-cholesterol and its touchiness to oxidation and lowering BP (Fraga et al., 2010; Medeiros et al., 2011; Liu et al., 2012; Alasvand et al., 2019; Speer et al., 2019). *Fagara tessmannii* aqueous extracts enhanced the HDL-c while reducing the TAG and total cholesterol levels, and the consequent vascular risk index in MSG-obese rats. Studies have shown that insulin resistance with its compensatory hyperinsulinemia is a basic metabolic abnormality predisposing individuals to develop high TAG–low HDL-c, and leads to enhanced hepatic VLDL-c - TAG secretion rates and hypertriglyceridemia (Jeppesen et al., 1997). Once, the plasma VLDL-TAG pool size increases associated with abnormalities in plasma lipoprotein metabolism including a decrease in HDL-c concentrations. These lipid abnormalities constellation named dyslipidemia are a major risk factor of CVDs (Wakabayashi and Daimon, 2019). The total cholesterol/HDL-c ratio has been shown as an important component and a good predictor of carotid intima-media thickness, the predictive value of which is greater than the isolated parameters (Millán et al., 2009). The results showed the cardiovascular and coronary risk index lowering effects of *F. tessmannii* extract including intervention against high TAG - low HDL-c.

As found by previous authors, phytochemical screening of *F. tessmannii* reveals the presence of some bioactive compounds including

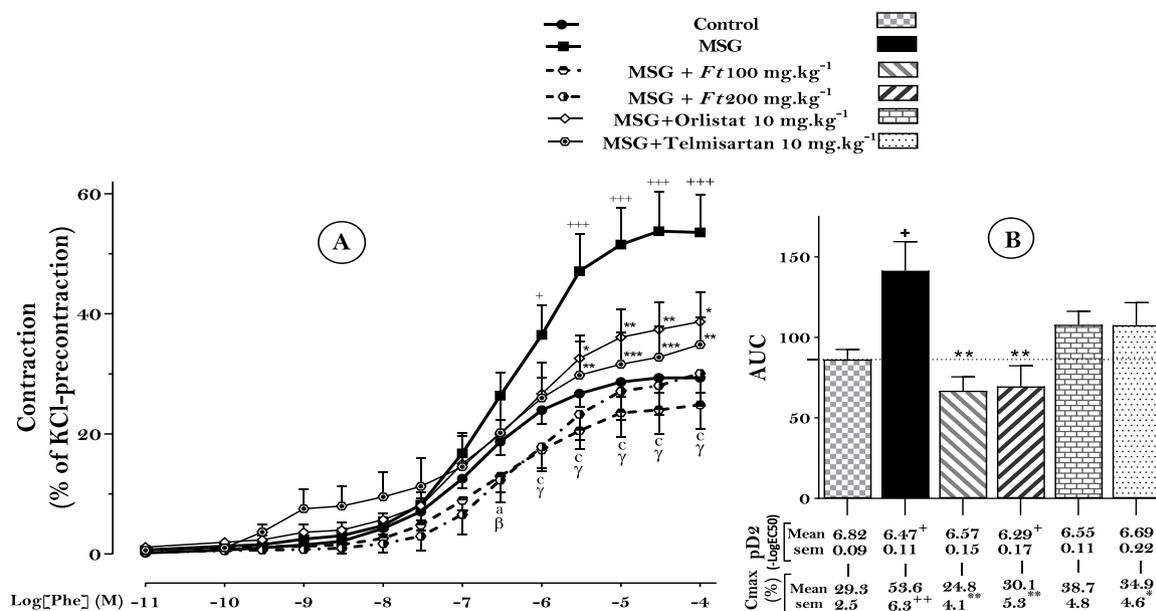


Fig. 3. Cumulative concentration-response curves (A) and vasoconstrictor potency (pD2), efficacy (Cmax, maximal contraction) and area under the curve (AUC) (B) of phenylephrine (Phe)-induced contraction in isolated aortic rings of the obese treated rat. Each point represents mean ± sem (8 ≤ n ≤ 13); Ft *Fagara tessmannii* aqueous extract; +p < 0.05, ++ p < 0.01 and +++ p < 0.001: significance from control; a and c: Ft100 vs. MSG; β and γ: Ft200 vs. MSG; a p < 0.05, β p < 0.01 and (c, γ) p < 0.001; *p < 0.05, **p < 0.01 and ***p < 0.001: as compared to MSG-obese rat according to one-way (AUC) or two-way (curves) ANOVA followed by Tukey Kramer's posthoc test and unpaired t-test of student (pD2 and Cmax).

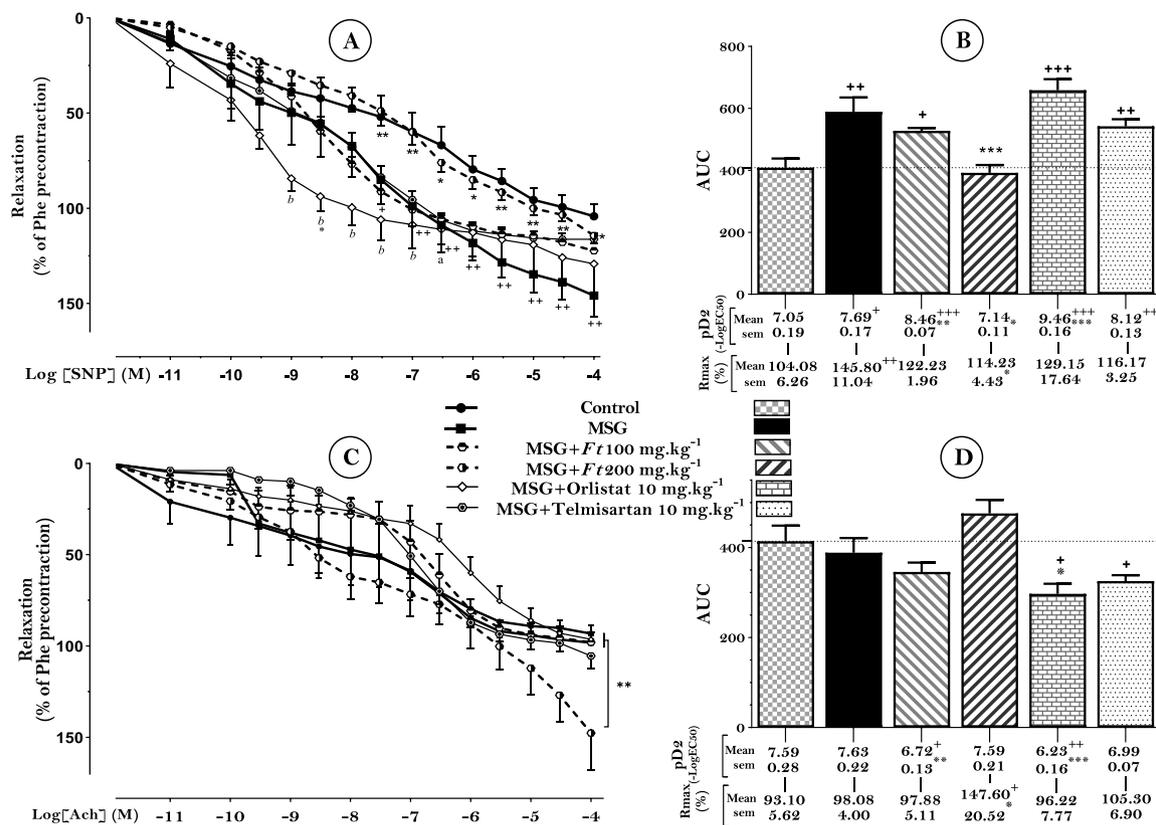


Fig. 4. Effect of stem bark aqueous extract of *Fagara tessmannii* on vessel dilation in monosodium glutamate-induced obese rats. The area under the curve (AUC), Potency (pD2) and maximal relaxation (Rmax) (B) of NO-donor, sodium nitroprusside (A) or (D) of acetylcholine (C) induced relaxation on precontracted aortic rings of pretreated monosodium glutamate obese rat with *F. tessmannii* extract (Ft). Each point represents mean ± sem n = 5–10; +p < 0.05, ++ p < 0.01 and +++ p < 0.001: significance from control; a p < 0.05 and b p < 0.01: orlistat vs. control; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 as compared to MSG-obese for one-way (AUC) or two-way (curves) ANOVA followed by Tukey Kramer's posthoc test and unpaired t-test of student (pD2 and Rmax).

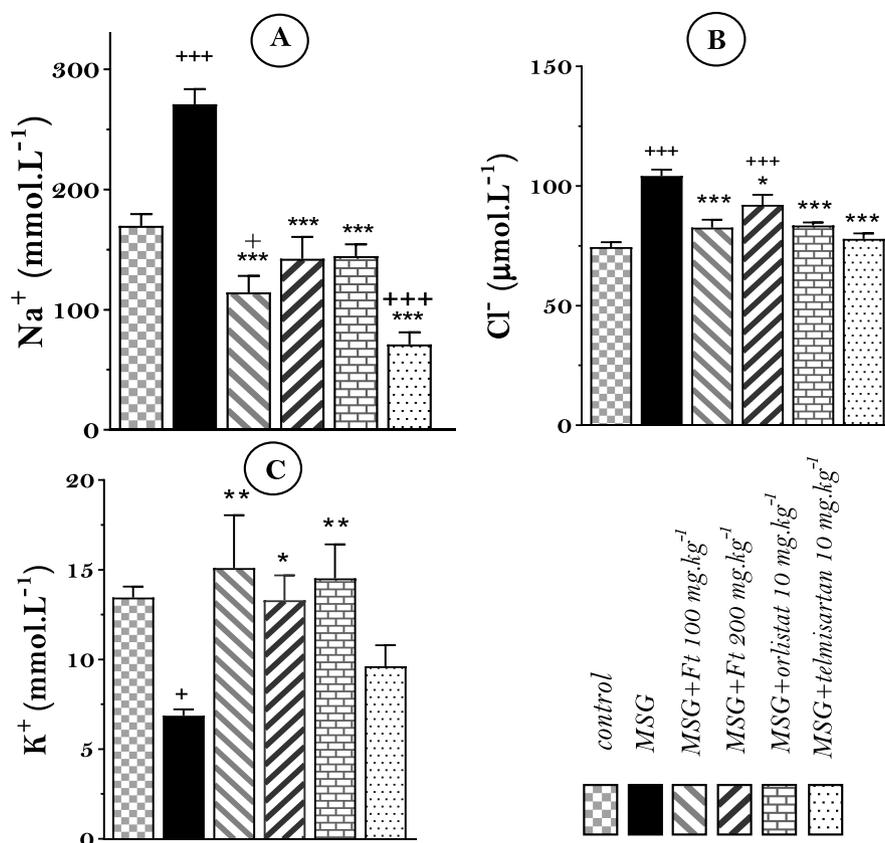


Fig. 5. Effect of *F. tessmannii* on serum sodium (a), chloride (b) and potassium (c) ions on MSG-induced obesity in rats. Values represent means \pm sem. + $p < 0.05$ and + + + $p < 0.001$ versus control; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ versus MSG-obese rat.

alkaloids, terpenoids, and phenols. Mbaze et al. (2007) had previously shown the α -Glucosidase inhibitory pentacyclic triterpenes isolated from the stem bark of *F. tessmannii*. α -Glucosidase inhibition consequently delay the breakdown of carbohydrates in the intestine and thus, diminish the postprandial increase of blood glucose levels in both animals and humans (Mohamed Sham Shihabudeen et al., 2011; Wang, 2011), increase and prolong glucagon-like peptide-1 secretion which involved the regulation of insulin secretion and sensitivity, glucagon secretion, beta-cell turn over and extrapancreatic tissues functions (Yusuke et al., 2009). It is necessary to provide the most suitable treatment to reduce insulin resistance and control the risk of CVDs (Okita et al., 2014). Thus, obtained K_{ITT} values in this study suggest *Fagara tessmannii* promotes the effectiveness of insulin sensitizers. All of these actions contribute to reduce exogenous incoming energy, to promote the use of stored fat, and to stimulate the peripheral energy expenditure, and could explained the weight loss induced by the extract.

Taking into consideration that the kidney plays a key role in the blood pressure (BP) regulation, every mechanical and neurohumoral incoming changes impact renal function (Marsh et al., 2007). In this work, we observed a significant increase of renal and heart compression by the fat around, renal mass loss ($p < 0.001$), minor relative hypertrophy of cardiac muscle (that could persuade stroking volume), and an elevated plasma sodium and chloride confirming increased renal sodium reabsorption which plays a major role in initiating the rise in BP (Rocchini et al., 1989). It is well-known that fat in and around the kidneys extremely compresses main renal arteries, veins and lymph vessels, ureters and parenchyma. This results in an acute decrease of renal perfusion pressure which are accompanied by a proportional and transient decrease in renal blood flow, glomerular filtration, and a very prominent fall in tubular fluid dynamics and urinary excretion (Hall

et al., 2015) inducing a significant increase in the renal content of renin and plasma renin activity. The activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is responsible for increased sodium retention, potassium excretion, water retention, and plasma volume concomitantly with the elevation of BP (Barton et al., 2003; Fransson et al., 2013). Obesity also stimulates the sympathetic nervous system (SNS) activity (Aneja, 2004). Thus, physical compression, RAAS activation, and renal sympathetic nerve activity appear to impair renal-pressure natriuresis, increase peripheral resistance hence a BP (Citation).

F. tessmannii greatly crossed the obesity deleterious effects: this study reveals the ability of the extract to reduce SBP and DBP, improve impaired pressure natriuresis and associated ions movement in obese rats. Interestingly, *F. tessmannii* actively reduces SBP whereas DBP, results in contributing to restore normal PP, this is unquestionably, in part due to the fat decrease. Weight loss helps manage parenchymal compression and elevated BP (Lip and Hall, 2007; Wang, 2011), although many other mechanisms could be involved. It has been demonstrated that K^+ retention leads to direct hypotensive effect and plasma volume reduction.

It is well-known that obesity results in an imbalance between endothelium-derived vasoactive factors favoring vasoconstriction (Fulop et al., 2007; Barton et al., 2012). Thereby, we studied the pharmacological response (to vasoconstrictor and vasorelaxant agents) on aortic rings isolated from all groups of all rats at the end of the treatment. The contractile response to phenylephrine (Phe) of aortic rings isolated from MSG rats was significantly elevated when compared to controls. Obesity favors the onset of an imbalance between Endothelium-Derived Relaxing/Hyperpolarizing Factors (EDRFs/EDHFs) favoring Endothelium-Derived Contracting Factor (EDCFs) through, in part, oxidative stress and angiotensin II systems (Barton et al., 2003; Vanhoutte and Tang, 2008; Vanhoutte, 2009; Majewski et al., 2018). Another

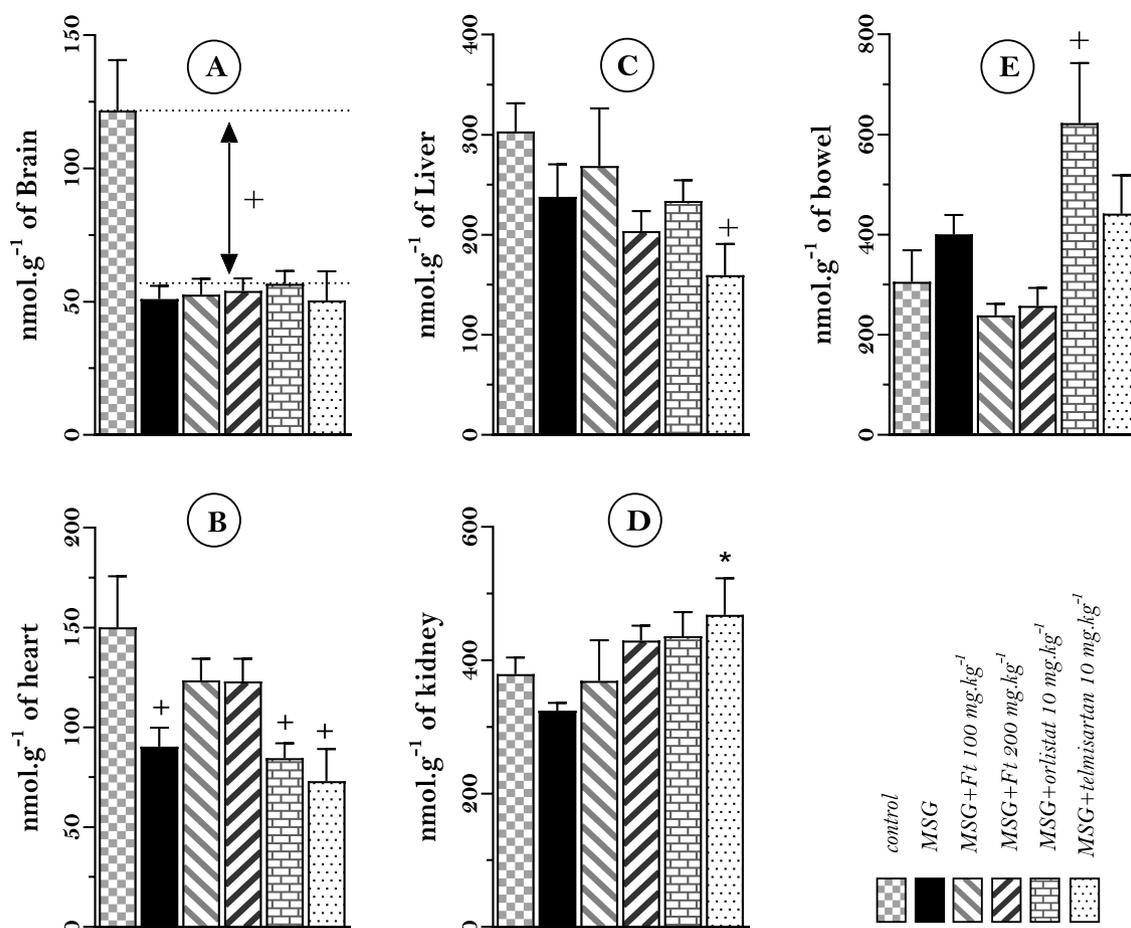


Fig. 6. Tissues nitrites concentration Values are expressed as means \pm sem, n = 6–8. + p < 0.05: significance from control and *p < 0.05 as compared to MSG-obese according to one-way ANOVA followed by Dunnett's posthoc test.

important finding in this study is that *F. tessmannii* treatment significantly decreased the vasoconstrictive response to Phe. Anti-oxidant property of plant extract (Kenmoe Djeukeu et al., 2019) could result in a decrease of prostanoids and hypersensitivity to vasoconstrictors and the enhancement of NO availability, which may contribute to the blood pressure-lowering effect of *F. tessmannii*. Reactive oxygen species (ROS) generation can reduce endothelium-dependent vasodilatation by impairing NO bioavailability (Lobato et al., 2011).

Similarly to Da Cunha et al. (2014) in isolated thoracic arteries, we found no significant difference in the Ach-induced vasodilation of control and obese rats. Previously acetylcholine-induced vasodilation is not entirely abolished by L-NMMA infusion because this agonist also activates other Ca²⁺-dependent pathways such as prostaglandin I₂ and EDHFs (Taddei et al., 1995). Few studies confirmed the lack of endothelial NO bioavailability in MSG-obesity and other metabolic diseases (Da Cunha et al., 2014; Csige et al., 2018; Lerman et al., 2019). To know whether in MSG-obese NO-induced relaxation in vascular smooth muscle cells remained responsive, direct supply of NO through SNP infusion should bypass any dysfunction of NO synthesis. Those results confirm the finding that NO donor, SNP-induced dilations were markedly enhanced in obese with essential hypertension (Fulop et al., 2007). As shown in this study, elevated BP and obesity are in close association with enhanced and adaptive arterial dilations in the large conductance vessels in obesity through activated intrinsic vascular mechanisms, such as increased NO sensitivity, implying an important functional adaptation of arterial vessels. *F. tessmannii* plays a beneficial role in reducing cardiovascular risk induced by MSG on obese rats.

5. Conclusion

Fagara tessmannii stem bark aqueous extract presents the beneficial effects on major damages in neonates MSG-induced obese. It has alternatively improved excess ectopic fat accumulation, cardiovascular risk predictors lipid profile, insulin resistance, impaired pressure, natriuresis and ion exchanges and its renovascular potentiating essential hypertension associated with obesity. Through its polyphenolic and alkaloid components *F. tessmannii* exerts their loss weight, anti-hypertensive effects; and modulates the vascular response to vasoactive factors and endothelial dysfunction. The aqueous stem bark extract of *F. tessmannii* have potentials of being used as an antihypertensive agent but further studies need to be done to determine the NO/nitrite implication on its action.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions

Théophile Dimo designed the experiments and revised the manuscript. Yannick Bekono Fouda carried out the experiments, assisted with data analysis, and the manuscript preparation. Esther Ngo lembo Tom helped with the manuscript preparation and vasoreactivity experiments. Albert Donatien Atsamo and Christian Bonabe helped to carry

out biochemical assays. All authors read and approved the manuscript.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no competing interests.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112972>.

References

- Adesina, S., 2005. The Nigerian *Zanthoxylum*: chemical and biological values. Afr. J. Tradit., Complementary Altern. Med. 2. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v2i3.31128>.
- Alasvand, M., Assadollahi, V., Ambra, R., Hedayati, E., Kooti, W., Peluso, I., 2019. Antiangiogenic effect of alkaloids. Oxidative Medicine Cellular Longevity 2019, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2019/9475908>.
- Alonso, M., Serrano, A., Vida, M., Crespillo, A., Hernandez-Folgado, L., Jagerovic, N., Goya, P., Reyes-Cabello, C., Perez-Valero, V., Decara, J., Macías-González, M., Bermúdez-Silva, F.J., Suárez, J., Rodríguez de Fonseca, F., Pavón, F.J., 2012. Anti-obesity efficacy of LH-21, a cannabinoid CB1 receptor antagonist with poor brain penetration, in diet-induced obese rats: LH-21 affects lipogenic proteins in adipose tissue. Br. J. Pharmacol. 165, 2274–2291. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01698.x>.
- Aneja, A., 2004. Hypertension and obesity. Recent Prog. Horm. Res. 59, 169–205. <https://doi.org/10.1210/rp.59.1.169>.
- Arçari, D.P., Bartchewsky, W., dos Santos, T.W., Oliveira, K.A., Funck, A., Pedrazzoli, J., de Souza, M.F.F., Saad, M.J., Bastos, D.H.M., Gambero, A., Carvalho, P. de O., Ribeiro, M.L., 2009. Antiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguayensis*) in high-fat diet-induced obese mice. Obesity 17, 2127–2133. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.158>.
- Ayofor, J., Ngadjui, B., Sondengam, B., Tsamo, E., 1984. A contribution to the phytochemistry of *Zanthoxylum tessmannii*. Planta Med. 50, 210–212. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969680>.
- Barton, M., Carmona, R., Ortmann, J., Krieger, J.E., Traupe, T., 2003. Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. Int. J. Biochem. Cell Biol. 35, 826–837.
- Barton, M., Baretella, O., Meyer, M.R., 2012. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction: obesity, EDCFs and vascular disease. Br. J. Pharmacol. 165, 591–602. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01472.x>.
- Bonora, E., Moghetti, P., Zaccanaro, C., Cigolini, M., Querena, M., Cacciatori, V., Corngati, A., Muggeo, M., 1989. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 68, 374–378. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-374>.
- Bopda Mtopi, O., Dimo, T., Nguelefack, T., Dzeuffiet Djomeni, D., Rakotonirina, S., Kamtchoung, P., 2007. Effects of *Brilliantaisia nitens* lindau (acanthaceae) methylene chloride/methanol leaf extract on rat arterial blood pressure and heart rate. Pharmacologyonline 1, 495–510.
- Buettner, R., 2006. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. J. Mol. Endocrinol. 36, 485–501. <https://doi.org/10.1677/jme.1.01909>.
- Csige, I., Ujvárosy, D., Szabó, Z., Lőrincz, I., Paragh, G., Harangi, M., Somodi, S., 2018. The impact of obesity on the cardiovascular system. J. Diabetes Res. 2018, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/3407306>.
- Da Cunha, N.V., Pinge-Filho, P., Panis, C., Silva, B.R., Pernomian, L., Grando, M.D., Cecchini, R., Bendhack, L.M., Martins-Pinge, M.C., 2014. Decreased endothelial nitric oxide, systemic oxidative stress, and increased sympathetic modulation contribute to hypertension in obese rats. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 306, H1472–H1480. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00520.2013>.
- Després, J.-P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., Rodés-Cabau, J., Bertrand, O.F., Poirier, P., 2008. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 28, 1039–1049. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159228>.
- Dixit, P., Prakash, T., Karki, Roopa, Kotresha, D., 2012. Anti-obese Activity of *Butea Monosperma* (Lam) Bark Extract in Experimentally Induced Obese Rats. pp. 476–483.
- Foster, G.D., Wadden, T.A., Vogt, R.A., Brewer, G., 1997. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. J. Consult. Clin. Psychol. 65, 79–85. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.65.1.79>.
- Fraga, C.G., Galleano, M., Verstraeten, S.V., Oteiza, P.I., 2010. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. Mol. Aspect. Med. 31, 435–445. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.09.006>.
- Fransson, L., Franzén, S., Rosengren, V., Wolbert, P., Sjöholm, Å., Orstäter, H., 2013. β -Cell adaptation in a mouse model of glucocorticoid-induced metabolic syndrome. J. Endocrinol. 219, 231–241. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0189>.
- Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S., 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 18, 499–502.
- Fulop, T., Jebelovszki, E., Erdei, N., Szerafin, T., Forster, T., Edes, I., Koller, A., Bagi, Z., 2007. Adaptation of vasomotor function of human coronary arterioles to the simultaneous presence of obesity and hypertension. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27, 2348–2354. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.147991>.
- Gadde, K.M., Martin, C.K., Berthoud, H.-R., Heymsfield, S.B., 2018. Obesity: pathophysiology and management. J. Am. Coll. Cardiol. 71, 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>.
- Green, L.C., Wagner, D.A., Glogowski, J., Skipper, P.L., Wishnok, J.S., Tannenbaum, S.R., 1982. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. Anal. Biochem. 126, 131–138. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90118-X](https://doi.org/10.1016/0003-2697(82)90118-X).
- Hall, K.D., Kahan, S., 2018. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. Med. Clin. 102, 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.012>.
- Hall, J.E., do Carmo, J.M., da Silva, A.A., Wang, Z., Hall, M.E., 2015. Obesity-induced hypertension. Circ. Res. 116, 991–1006. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305697>.
- Hernández Bautista, R.J., Mahmoud, A.M., Königsberg, M., López Díaz Guerrero, N.E., 2019. Obesity: pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. Biomed. Pharmacother. 111, 503–516. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>.
- Jeppesen, J., Hein, H.O., Suadicani, P., Gyntelberg, F., 1997. Relation of high TG–low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease: an 8-year follow-up in the Copenhagen male study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17, 1114–1120. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.6.1114>.
- Kenmoe Djeukeu, C., Kouam Kenmogne, A., Guy Blaise Azebaze, A., Belle Ebanda Kedi, P., Vardamides, J.C., Sewald, N., Duplex Wansi, J., 2019. A new aromatic amide from the roots of *Zanthoxylum tessmannii* (rutaceae). CB (Curr. Biol.) 16. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800590>.
- Lerman, L.O., Kurtz, T.W., Touyz, R.M., Ellison, D.H., Chade, A.R., Crowley, S.D., Mattson, D.L., Mullins, J.J., Osborn, J., Eirin, A., Reckelhoff, J.F., Iadecola, C., Coffman, T.M., 2019. Animal models of hypertension: a scientific statement from the American heart association. on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension and Council on Clinical Cardiology. Hypertension 73. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000090>.
- Lip, G.Y.H., Hall, J.E. (Eds.), 2007. *Comprehensive Hypertension*. Mosby Elsevier, Philadelphia, Pa.
- Liu, X.H., Pan, L.L., Zhu, Y.Z., 2012. Active chemical compounds of traditional Chinese medicine *Herba leonuri*: implications for cardiovascular diseases: *Herba leonuri* in cardiovascular diseases. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 39, 274–282. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05630.x>.
- Lobato, N.S., Filgueira, F.P., Akamine, E.H., Davel, A.P.C., Rossoni, L.V., Tostes, R.C., Carvalho, M.H.C., Fortes, Z.B., 2011. Obesity induced by neonatal treatment with monosodium glutamate impairs microvascular reactivity in adult rats: role of NO and prostanoids. Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis. 21, 808–816. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.02.006>.
- Majewski, M., Jurgoński, A., Fotschki, B., Juśkiewicz, J., 2018. The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) – the involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 359, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.016>.
- Marsh, S.A., Powell, P.C., Agarwal, A., Dell'Italia, L.J., Chatham, J.C., 2007. Cardiovascular dysfunction in Zucker obese and Zucker diabetic fatty rats: role of hydronephrosis. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 293, H292–H298. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01362.2006>.
- Massoma Lembè, D., Gasco, M., Rubio, J., Yucra, S., Ngo Sock, E., Gonzales, G.F., 2011. Effect of the ethanolic extract from *Fagara tessmannii* on testicular function, sex reproductive organs and hormone level in adult male rats: effect of *Fagara tessmannii* (Meliaceae) on sexual function. Andrologia 43, 139–144. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2009.01035.x>.
- Mbaze, L.M., Poulmale, H.M.P., Wansi, J.D., Lado, J.A., Khan, S.N., Iqbal, M.C., Ngadjui, B.T., Laatsch, H., 2007. α -Glucosidase inhibitory pentacyclic triterpenes from the stem bark of *Fagara tessmannii* (Rutaceae). Phytochemistry 68, 591–595. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.12.015>.
- Medeiros, M.A.A., Pinho, J.F., De-Lira, D.P., Barbosa-Filho, J.M., Araújo, D.A.M., Cortes, S.F., Lemos, V.S., Cruz, J.S., 2011. Curine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, blocks L-type Ca²⁺ channels and decreases intracellular Ca²⁺ transients in A7r5 cells. Eur. J. Pharmacol. 669, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.044>.
- Meigs, J.B., Rutter, M.K., Sullivan, L.M., Fox, C.S., D'Agostino, R.B., Wilson, P.W.F., 2007. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 30, 1219–1225. <https://doi.org/10.2337/d06-2484>.
- Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L.F., Masana, L., Mangas, A., Hernández-Mijares, A., González-Santos, P., Ascaso, J.F., Pedro-Botet, J., 2009. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vasc. Health Risk Manag. 5, 757–765.
- Miranda, R.A., da Silva Franco, C.C., de Oliveira, J.C., Barella, L.F., Tófolo, L.P., Ribeiro, T.A., Pavanello, A., da Conceição, E.P.S., Torrezan, R., Armitage, J., Lisboa, P.C., de Moura, E.G., de Freitas Mathias, P.C., Vieira, E., 2017. Cross-fostering reduces obesity induced by early exposure to monosodium glutamate in male rats. Endocrine 55, 101–112. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0965-y>.
- Mohamed Sham Shihabudeen, H., Hansi Priscilla, D., Thirumurugan, K., 2011. Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. Nutr. Metabol. 8, 46. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-46>.
- Mozes, S., Lenhardt, L., Martinková, A., 2000. Alkaline phosphatase activity of duodenal enterocytes after neonatal administration of monosodium glutamate to rats. Physiol. Res. 49, 269–277.
- Nalini, D., Karthick, R., Shirin, V., Manohar, G., Malathi, R., 2015. Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population. Thromb. J. 13, 12. <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0042-4>.

- Njoku, V.O., Obi, C., 2009. Phytochemical constituents of some selected medicinal plants. *Afr. J. Biotechnol.* 3, 228–233. <https://doi.org/10.5897/AJB11.1948>.
- Novelli, E.L.B., Diniz, Y.S., Galhardi, C.M., Ebaid, G.M.X., Rodrigues, H.G., Mani, F., Fernandes, A.a.H., Cicogna, A.C., Novelli Filho, J.L.V.B., 2007. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab. Anim.* 41, 111–119. <https://doi.org/10.1258/00236770779399518>.
- Okeyo, M.M., 2008. *Zanthoxylum gillettii* (de wild.) P.G. Waterman. In: Louppe, D., Oteng-Amoako, A.A., Brink, M. (Eds.).
- Okita, K., Iwahashi, H., Kozawa, J., Okauchi, Y., Funahashi, T., Imagawa, A., Shimomura, I., 2014. Usefulness of the insulin tolerance test in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy. *J. Diabetes Investig.* 5, 305–312. <https://doi.org/10.1111/jdi.12143>.
- Ortega, F.B., Lavie, C.J., Blair, S.N., 2016. Obesity and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 118, 1752–1770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>.
- Pachon, G., Rasoanaivo, H., Azqueta, A., Rakotozafy, J.C., Raharisololalao, A., Moukha, S., Centelles, J.J., Creppy, E.E., Cascante, M., 2007. Anticancer effect of a new benzophenanthridine isolated from *Zanthoxylum madagascariense* (rutaceline). *In Vivo* 21, 417–422.
- Papa, P.C., Seraphim, P.M., Machado, U.F., 1997. Loss of weight restores GLUT 4 content in insulin-sensitive tissues of monosodium glutamate-treated obese mice. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21, 1065–1070.
- Pedersen, O., 1992. [Insulin resistance—a physiopathological condition with numerous sequelae: non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), android obesity, essential hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis]. *Ugeskr Laeger* 154, 1411–1418.
- Perticone, F., Ceravolo, R., Candigliota, M., Ventura, G., Iacopino, S., Sinopoli, F., 2001. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 50, 159–165. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.1.159>.
- Reaven, G.M., 1993. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu. Rev. Med.* 44, 121–131. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.44.020193.001005>.
- Ren, G., Zhang, L., Zhao, X., Xu, G., Zhang, Y., Roberts, A.I., Zhao, R.C., Shi, Y., 2008. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 2, 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.11.014>.
- Rocchini, A.P., Key, J., Bondie, D., Chico, R., Moorehead, C., Katch, V., Martin, M., 1989. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N. Engl. J. Med.* 321, 580–585. <https://doi.org/10.1056/NEJM198908313210905>.
- Roh, C., Jung, U., 2012. Screening of crude plant extracts with anti-obesity activity. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 1710–1719. <https://doi.org/10.3390/ijms13021710>.
- Rutter, M.K., Meigs, J.B., Sullivan, L.M., D'Agostino, R.B., Wilson, P.W., 2005. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 54, 3252–3257. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3252>.
- Sattar, N., Lean, M., 2009. *ABC of Obesity*. John Wiley & Sons.
- Schlienger, J.-L., 2010. Conséquences pathologiques de l'obésité. *Presse Med.* 39, 913–920. <https://doi.org/10.1016/j.jlpm.2010.04.018>.
- Speer, H., D' Cunha, N.M., Botek, M., McKune, A.J., Sergi, D., Georgousopoulou, E., Mellor, D.D., Naumovski, N., 2019. The effects of dietary polyphenols on circulating cardiovascular disease biomarkers and iron status: a systematic review. *Nutr. Metab. Insights* 12 <https://doi.org/10.1177/1178638819882739>. 1178638819882739.
- Taddei, S., Virdis, A., Mattei, P., Natali, A., Ferrannini, E., Salvetti, A., 1995. Effect of insulin on acetylcholine-induced vasodilation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 92, 2911–2918. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.10.2911>.
- Tom, N.L.E., Mimb Billong, R.J., Nyunai, Nyemb, Fouda Bekono, Y., Longo, F., Fogue Kouam, S., Dimo, T., 2018a. Vasodilatory effects of aqueous extract from *Harungana madagascariensis* stem bark in isolated rat aorta: the roles of endothelium and K⁺ channels. *Am. J. Ethnomed.* <https://doi.org/10.21767/2348-9502.100008>. 05.
- Tom, N.L.E., Nankia, F.D., Mezui, C., Nyemb, Nyunai, Fouda Bekono, Y., Dimo, T., 2018b. Mechanisms of hypotensive action of *Harungana madagascariensis* (Hypericaceae) stem bark aqueous extract in rats. *Int. J. Curr. Adv. Res.* 7, 10580–10584.
- Vanhoutte, P.M., 2009. How we learned to say NO. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29, 1156–1160. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.190215>.
- Vanhoutte, P.M., Tang, E.H.C., 2008. Endothelium-dependent contractions: when a good guy turns bad!. *J. Physiol. (Lond.)* 586, 5295–5304. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.161430>.
- Wakabayashi, I., Daimon, T., 2019. Comparison of discrimination for cardio-metabolic risk by different cut-off values of the ratio of triglycerides to HDL cholesterol. *Lipids Health Dis.* 18. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1098-0>.
- Wang, M. (Ed.), 2011. *Metabolic Syndrome: Underlying Mechanisms and Drug Therapies*. John Wiley & Sons, Hoboken, N.J.
- Wang, C.-Y., Liao, J.K., 2012. A mouse model of diet-induced obesity and insulin resistance. *Methods Mol. Biol.* 821, 421–433. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-430-8_27.
- WHO, 2018. *Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018*. pp. 224 Geneva.
- Yang, G., Chen, D., 2008. Alkaloids from the roots of *Zanthoxylum nitidum* and their antiviral and antifungal effects. *Chem. Biodivers.* 5, 1718–1722. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890160>.
- Yusuke, Moritoh, Takeuchi, Koji, Hazama, Masatoshi, 2009. Voglibose, an alpha-glucosidase inhibitor, to increase active glucagon-like peptide-1 levels. *Mol. Cell. Pharmacol.* 1, 188–192. <https://doi.org/10.4255/-c/har-ac63.09.22>.



Research Article

Aqueous Extract of *Fagara tessmannii* Engl. (Rutaceae) Exhibits Antihypertensive Activity in NO Synthase Inhibitor-Induced Hypertensive Rats

Yannick Bekono Fouda¹, Esther Ngo Lemba Tom², Bibi-Farouck Aboubakar Oumarou³, Lohik Nguegang Mbolang¹, Adélaïde Marie-Noël Tegah Kuissu⁴, Paul Désiré Dzeufiet Djomeni¹ and Théophile Dimo^{1*}

¹Department of Animal Biology and Physiology, Laboratory of Animal Physiology, University of Yaoundé I, Yaoundé, Cameroon

²Department of Biological Sciences, Higher Teachers' Training College, University of Yaoundé I, Yaoundé, Cameroon

³Department of Fundamental Sciences, Faculty of Medicine and Biomedical Sciences of Garoua, University of Ngaoundéré, Garoua, Cameroon

⁴Department of Pharmacy, High Institute of Health, University "des Montagnes", Bangangté, Cameroon

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 27 August, 2020

Accepted: 11 September, 2020

Published: 30 September, 2020

Keywords:

NO-deficient hypertension
dyslipidemia
coronary risk
oxidative damage
F. tessmannii

ABSTRACT

Background: Most cardiovascular troubles ultimately result of endothelial dysfunction-induced hypertension, an intractable problem in modern medicine. *Fagara tessmannii*, a shrub of the African rainforests found in Cameroon is traditionally used to treat heart diseases and hypertension. This study aimed to evaluate the preventive effects of the aqueous extract of *F. tessmannii* (AEFT) on arterial hypertension induced by N^G-Nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME).

Methods: Male Wistar rats received saline (5 mL.kg⁻¹, intraperitoneally) or L-NAME (25 mg.kg⁻¹; intraperitoneally), L-NAME + AEFT (100 or 200 mg.kg⁻¹; orally) or captopril (20 mg.kg⁻¹; orally) for three weeks. Then, blood and pulse pressures (BP and PP), heart rate, lipid profile, kidney, liver and heart function markers and oxidative status were evaluated.

Results: AEFT (100 and 200 mg.kg⁻¹) prevented the increase in BP ($p < 0.001$), PP ($p < 0.01$), and heart rate ($p < 0.05$) induced by L-NAME. The extract has suppressed the decline of weight gain, visceral fat and triglyceridemia, decreased total cholesterol, increased HDL-cholesterol, and significantly reduced ($p < 0.001$) atherogenic and coronary risk indicators. AEFT also improved the liver, kidney and heart markers, nitrites levels and prevented TBARS enhancement as compared to the hypertensive group. The remodeling of the media and fibrosis process in coronaries were also prevented by the extract.

Conclusion: These results suggest that AEFT can prevent endothelial dysfunction-induced hypertension, dyslipidemia and associated atherogenic risks, and oxidative stress induced by L-NAME.

© 2020 Théophile Dimo. Hosting by Science Repository. All rights reserved.

Introduction

The main causes of noncommunicable diseases (NCDs) deaths have been increasing and reaching pandemic proportions in both developed and incoming countries [1]. Most cardiovascular troubles ultimately result of endothelial dysfunction-induced hypertension, an intractable problem in modern medicine. Elevated cardiovascular risk factors lead to a steady increase in cases of cardiovascular diseases (CVDs) including angina, myocardial infarction, heart and kidney failures, stroke, coronary and peripheral artery diseases, and abdominal aortic aneurysm [2].

Hypertension, named "silent killer" is defined as blood pressure (BP) of 140/90 mm Hg or higher, and widely known as the first risk factor for CVDs and produces substantial morbidity and mortality. The worldwide prevalence of hypertension in the adult global male and female population was estimated in 2014 at 24.0 and 20.5 % respectively [3].

The causes of increased BP are unknown in nearly 95 % of cases [4]. Endothelial dysfunction was found in humans as well as in various commonly employed animal experimental models of arterial hypertension [5]. The experimental model of N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) induced or "NO-deficient hypertension" was

*Correspondence to: Théophile Dimo, Professor of Physiology-Pharmacology, Department of Animal Biology and Physiology, Laboratory of Animal Physiology, University of Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaoundé, Cameroon; Tel: +237699828838; E-mail: dimo59@yahoo.com

established to investigate not only the role of nitrite oxide (NO) in vascular function and BP regulation but also in the maintenance of homeostasis in the whole cardiovascular system [5, 6]. Uncontrolled higher BP is responsible for stroke, coronaries diseases, heart and renal failures, and blindness which leads to premature death and morbidity in the world, which constitutes a heavy and economic burden [7]. The risk of NCDs in adults declined from 22 % in 2000 to 19 % in 2012. Reducing key risk factors as well as hypertension has become the cornerstone to enhance and propel the actual alarming slowdown in the average annualized rate of decline in NCDs mortality so that it can attempt target for a one-third reduction in premature mortality from NCDs by 2030 [8-10]. Thus, it is necessary for the development of new and safer therapies against hypertension [11]. There are many traditional medicinal plants used in the management of hypertension and/or its complications, through their proved benefits hypotensive and vasoactive activities [12, 13], and due to their content in antioxidant compounds [14].

Fagara tessmannii, the African rainforests, is used in folklore medicine for the treatment of infertility, uterine leiomyoma, sexual weakness and heart diseases [15, 16]. Their properties against inflammation/pain, oxidative stress, and cancer virus and bacteria were proved [17-19]. Some metabolites isolated from *Fagara* sp have shown cytotoxic, molluscicidal, anticonvulsant, anti-sickling, anaesthetic, antibacterial, anti-hypertensive, and anti-inflammatory activities [20]. *Fagara tessmannii* has shown the beneficial effects on cardiovascular risks related to obesity [21]. No scientific data is available concerning the effects of this plant on typical essential hypertension. Hence, this study was focused on evaluating the protective effects of *F. tessmannii* on L-NAME-induced hypertension, dyslipidemia, coronary risk and target organ damage in rats.

Materials and Methods

I Chemicals

N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) was supplied from Sigma Aldrich chemical co (St. Louis, MO, USA), heparin choay from Sanofi-Aventis (France). Reagents for ions' quantification were obtained from Biolabo (France). Captopril was obtained from Sandoz (Holzkirchen, Germany).

II Preparation of the Extract

Fresh *F. tessmannii* stem barks were collected at Diang, Bertoua (East Region, Cameroon) in December 2016. The plant was authenticated as compare to the voucher sample registered under the No. 1490/SRFK deposited at the Cameroon National Herbarium. The powdered sample (500 g) of air-dried stem bark was introduced into 5 L of distilled water and boiled for 15 minutes. The decoction obtained was dried in drying-cupboard (45 °C). A crude extract powder (*F. tessmannii* extract, 80.47 g) was obtained, giving a yield of 16.09 % (w/w).

III Animals

The preventive effects were carried out with twenty-five males Wistar rats aged 10-12 weeks, weighing on average 210 g. Animals housed in collective plexiglass cages at the animal house of the Department of Animal Biology and Physiology, Faculty of Science, University of Yaoundé I, Cameroon under controlled conditions of light (light/dark

cycles of 12/12 hours) at 22±5 °C temperature. All experimental procedures were approved by the Cameroon National Ethical Committee (authorization number FW-IRB00001954). Investigations using experimental animals were conducted following the internationally accepted principles for laboratory animal use and care of the US guidelines (NIH publication #85-23, revised in 1985).

IV Experimental Design and Induction of Hypertension

To assess the preventive effects of *F. tessmannii*, hypertension was induced by intraperitoneal injection of L-NAME, 25 mg.kg⁻¹.day⁻¹, during 21 days [22]. Rats were randomly divided into five groups of five animals (n = 5) receiving daily in addition to saline (5 mL.kg⁻¹) or L-NAME (control and hypertensive groups), different oral treatments as follow: vehicle (control and hypertensive groups), plant extract (100 and 200 mg.kg⁻¹; *Ft* 100 and *Ft* 200 groups) and captopril (20 mg.kg⁻¹; *Cap* 20 group). All animals had free access to standard diet and tap water ad libitum. During the experimental period, body weight was assessed.

V Hemodynamic Parameters Recording

At the end of the experimental period, rats were anaesthetized by intraperitoneal injection of ethyl-carbamate (1.5 g.kg⁻¹ body weight). A tracheotomy was performed to facilitate spontaneous breathing, and a polyethylene catheter was inserted into the right femoral vein to allow bolus injection of heparin (30 UI) to prevent intravascular blood clotting. Arterial BP, pulse pressure and heart rate were measured using the direct method as previously described [23]. Briefly, a polyethylene catheter connected to a pressure transducer (RX 104A, BIOPAC Systems Inc., California, USA) was inserted into the left carotid artery for continuous monitoring of BP, using the Biopac acqknowledge data acquisition analysis software. The values of hemodynamic parameters were monitored after stabilization for at least 30 min.

VI Biochemical Analysis

Blood samples were collected after hemodynamic measurements on anaesthetized rats, through cardiac puncture. The blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 min to obtain the serum. The serum biochemical assays were made using fortress diagnostic kits, UK. Tissue nitrites concentration was assessed using the reference method [24]. Malondialdehyde, proteins, catalase activity and reduced glutathione were also evaluated [25-28].

VII Histological Analysis

For microscopic evaluation, parts of the investigated aorta and heart were fixed in 10 % formalin for 7 days and embedded in paraffin for microscopical examination under routine laboratory procedure. Duplicates paraffin sections of 4 µm were prepared and stained with hematoxylin and eosin (H&E) and Aniline blue/Fuchsin acid/Orange G (AFOG)-Trichrome for histological examination.

VIII Data Management and Statistical Analysis

Index of coronary risk and Atherogenic were calculated [29]. Values were reported as mean ± sem. Statistical analysis was made using one-way or two-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's or

Bonferroni's posthoc tests when appropriate. $p < 0.05$ was considered statistically significant. GraphPad Prism (version 8.0.1) software was used for all analyses.

Results

I Effect of *F. tessmannii* on Body Weight Variation

Intraperitoneal injection of L-NAME first induced stunted growth until day 6 then, a weight loss from day 8 and maintained at around 3 % until the end of the experiment creating a growth lag of 18.22 % ($p < 0.001$) compared to the control group (Figure 1). Concomitant administration of *Fagara tessmannii* extract or captopril has any time avoided this growth arrest and weight loss.

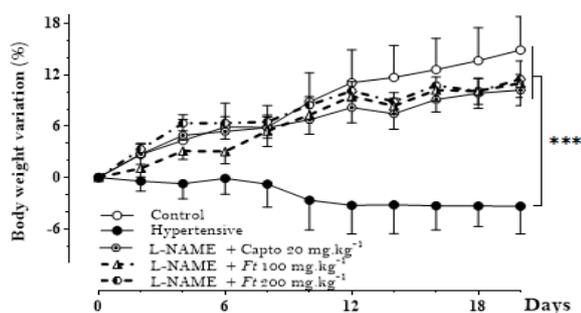


Figure 1: Effect of *F. tessmannii* (Ft) on body weight. Each point represents means \pm sem, $n = 5$. Ft 100 and 200: *Fagara tessmannii* (100 and 200 mg.kg⁻¹); capto 20: captopril 20 mg.kg⁻¹; *** $p < 0.001$ as compared to the control group.

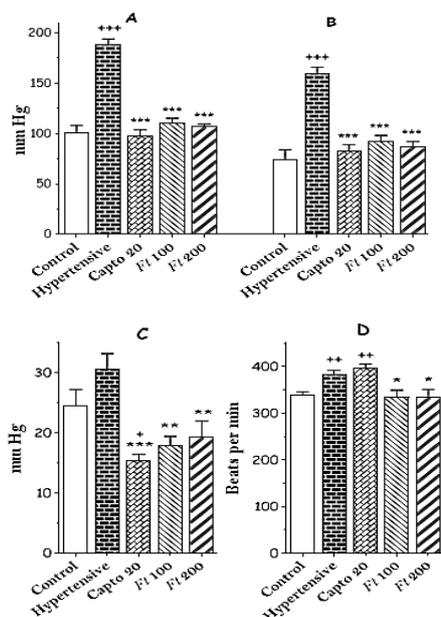


Figure 2: Effect of *F. tessmannii* on **A)** systolic blood pressure **B)** diastolic blood pressure **C)** pulse pressure and **D)** heart rate. Values are expressed as means \pm sem, $n = 5$. Ft 100 and 200: *Fagara tessmannii* (100 and 200 mg.kg⁻¹); Capto 20: captopril 20 mg.kg⁻¹; + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ and +++ $p < 0.001$ versus control; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ versus hypertensive (one-way ANOVA & Turkey's posthoc test).

II Effect of Aqueous Extract of *Fagara tessmannii* on Hemodynamic Parameters

Figure 2 summarizes the effect of *F. tessmannii* aqueous extract on hemodynamic parameters. Administration of L-NAME resulted in hypertension in rats: it significantly brings up to 188.65 \pm 5.57 mm Hg vs 100.85 \pm 7.30 in the control group for systolic blood pressure (SBP); 159.81 \pm 6.22 mm Hg vs 73.84 \pm 10.18 in the control group for diastolic blood pressure (DBP) and increased pulse pressure (24.46 %) and heart rate (13.17 %, $p < 0.01$). Treatment with *F. tessmannii* (100 and 200 mg.kg⁻¹) significantly inhibited the increase in SBP to more than 89.28 % ($p < 0.001$) and DBP to more than 78.52 % ($p < 0.001$). Unlike captopril, the extract completely abolished the increase in heart rate and pulse pressure induced by L-NAME better, the extract lowered the pulse pressure by 26.81 % and 21.41 % respectively for the doses of 100 and 200 mg.kg⁻¹ as compared to control rats.

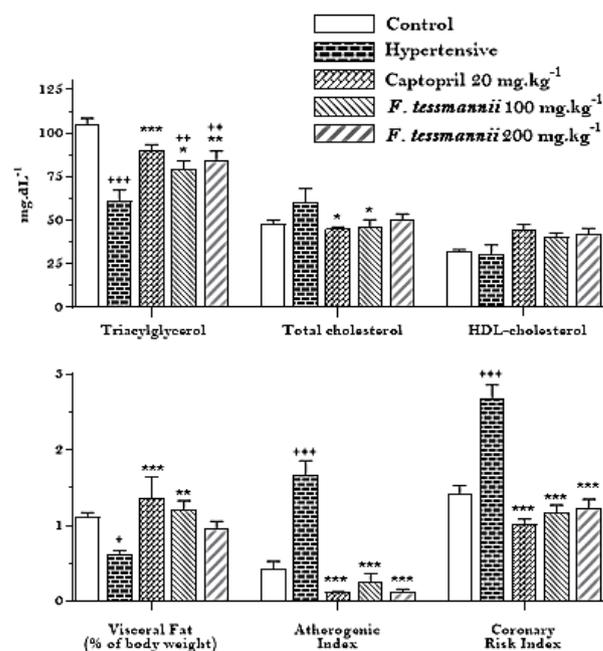


Figure 3: Effect of *F. tessmannii* on lipid profile. Each histogram represents mean \pm sem, $n = 5$; F: *Fagara*; + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ and +++ $p < 0.001$ as compared to control; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ as compared to L-NAME-induced hypertensive rats according to one-way ANOVA followed by Tukey Kramer's posthoc test.

III Effect of Aqueous Extract of *Fagara tessmannii* on L-NAME-Induced Dyslipidemia

The administration of L-NAME for 21 days significantly decreased visceral fat and serum triglyceride levels in rats. An increase in serum total cholesterol, atherogenic index ($p < 0.001$), and coronary risk ($p < 0.001$) have been observed (Figure 3). The concomitant treatment with *F. tessmannii* extract prevented this L-NAME-induced fat and triglycerides lowering. *Fagara* extract had thwarted the increase of total cholesterol and enhanced HDL-cholesterol. Therefore, the extract (100 and 200 mg.kg⁻¹) significantly reduced ($p < 0.001$) the increase of coronary risk and atherogenic index related to L-NAME administration.

IV Protective Effect of *Fagara tessmannii* on the Liver, Kidney, and Heart Damage

Rats receiving only L-NAME exhibited significantly increase serum levels of proteins, albumin and creatinine, and an increase of some enzyme activities especially γ -glutamyl transpeptidase, alanine transferase, alkaline phosphatase, and lactate dehydrogenase as compared to those receiving vehicle (control) (Table 1). These rises were

significantly inhibited by *Fagara tessmannii* aqueous extract. Simultaneous treatment with *F. tessmannii* prevented the lactate dehydrogenase increase of 56,78 % ($p < 0.01$) and 55.98 % ($p < 0.05$), respectively at the doses of 100 and 200 mg.kg⁻¹. *F. tessmannii* aqueous extract significantly inhibited the serum elevation of creatinine ($p < 0.001$), total proteins ($p < 0.001$), albumin ($p < 0.001$), and alanine aminotransferase ($p < 0.05$), γ -glutamyl transpeptidase ($p < 0.05$), and alkaline phosphatase activities ($p < 0.05$).

Table 1: Effect of *F. tessmannii* on hepatic, kidney and cardiac markers.

Parameters	Groups				
	Control	Hypertensive	Captopril (20 mg.kg ⁻¹)	<i>F. tessmannii</i> (100 mg.kg ⁻¹)	<i>F. tessmannii</i> (200 mg.kg ⁻¹)
Concentrations					
Protein (mg. mL ⁻¹)	62.38±5.17	90.67±7.01 ⁺⁺⁺	44.63±1.66 ^{***}	42.05±2.90 ^{***}	43.49±1.60 ^{***}
Albumin (mg. mL ⁻¹)	35.89±3.79	63.92±8.36 ⁺⁺⁺	32.48±0.54 ^{***}	28.91±1.13 ^{***}	26.97±0.50 ^{***}
Creatinine (μ mol. L ⁻¹)	152.33±5.99	189.82±9.47 ⁺⁺	132.43±2.75 ^{***}	117.29±4.48 ^{***}	113.21±6.09 ^{***}
K ⁺ (mmol. L ⁻¹)	5.62±0.18	5.46±0.65	5.98±0.47	5.37±0.58	5.87±0.67
Na ⁺ (mmol. L ⁻¹)	97.00±5.76	110.00±0.67	92.05±5.25 [*]	118.80±6.38 ⁺	112.70±2.90
Activities (U.L⁻¹)					
Lactate Dehydrogenase	524.6±104.7	1893.0±162.1 ⁺⁺⁺	1215.1±131.6 [*]	1116.0±117.6 ^{**}	1127.0±232.4 [*]
Aspartate aminotransferase	32.82±2.74	36.42±3.55	27.11±4.29	25.21±2.15	30.88±3.19
Alanine aminotransferase	15.71±5.70	36.34±6.04 ⁺	21.40±1.76 [*]	23.94±0.76 ^{**}	18.73±1.90 [*]
γ -Glutamyl transpeptidase	1.56±0.18	2.54±0.28 ⁺	1.14±0.23 ^{**}	1.27±0.26 ^{**}	1.48±0.08 [*]
Alkaline phosphatase	19.50±3.46	36.34±2.81 ⁺⁺	18.38±4.38 ^{**}	14.54±1.23 ^{**}	17.77±2.76 ^{**}

Each value represents mean \pm sem, n = 5; *F:* *Fagara*; + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ and +++ $p < 0.001$: as compared to control group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$: as compared to L-NAME-induced hypertensive rats according to one-way ANOVA followed by Tukey Kramer's posthoc test.

V Effects of the *Fagara* extract on Oxidative Status

As shown in (Figure 4), the administration of the stem bark aqueous extract of *Fagara tessmannii* significantly attenuated the decrease in aortic levels of nitrites, catalase, and reduced glutathione. In the heart, the catalase activity was boosted by the extract. The plant also prevented in the aorta and delayed in the heart, the lipid peroxidation characterized by a low rate of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), malondialdehyde (MDA).

VI Effect of Aqueous Extract of *Fagara tessmannii* on L-NAME-induced Aortic and Coronary Arteries Remodeling

Figure 5 shows the effects of *F. tessmannii* on microarchitecture (A, B, C, D, E) and histomorphometry (F) of the aorta. Treatment with L-NAME induced a significant increase of thickness of the media (Figure 5B) ($p < 0.001$) as compared to control (Figure 5A). The plant extract (100 and 200 mg.kg⁻¹) significantly inhibited ($p < 0.001$) this rising thickness (Figure 5F). The histology of the control coronary (Figure 5G) presents normal architecture while coronary of hypertensive rats shows vascular congestion and collagen accumulation in the adventitia. Furthermore, these collagen fibers infiltrate both media and intima (Figure 5H). *F. tessmannii* administration reduced the coronaries' congestion and prevented the collagen accumulation around and inside the coronaries (Figures 5J & 5K).

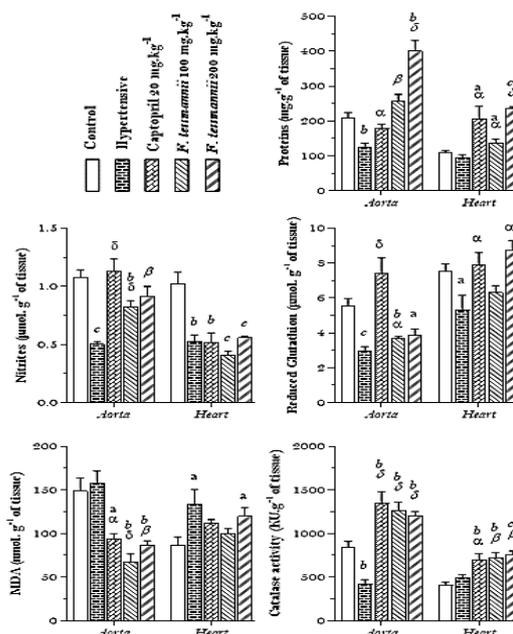


Figure 4: Effects of *Fagara tessmannii* on proteins and oxidative stress markers. Each value represents mean \pm sem, n = 5; *F:* *Fagara*; ap < 0.05, bp < 0.01 and cp < 0.001: as compared to control group; $\alpha p < 0.05$, $\beta p < 0.01$ and $\delta p < 0.001$: as compared to L-NAME-induced hypertensive rats according to one-way ANOVA followed by Tukey Kramer's posthoc test.

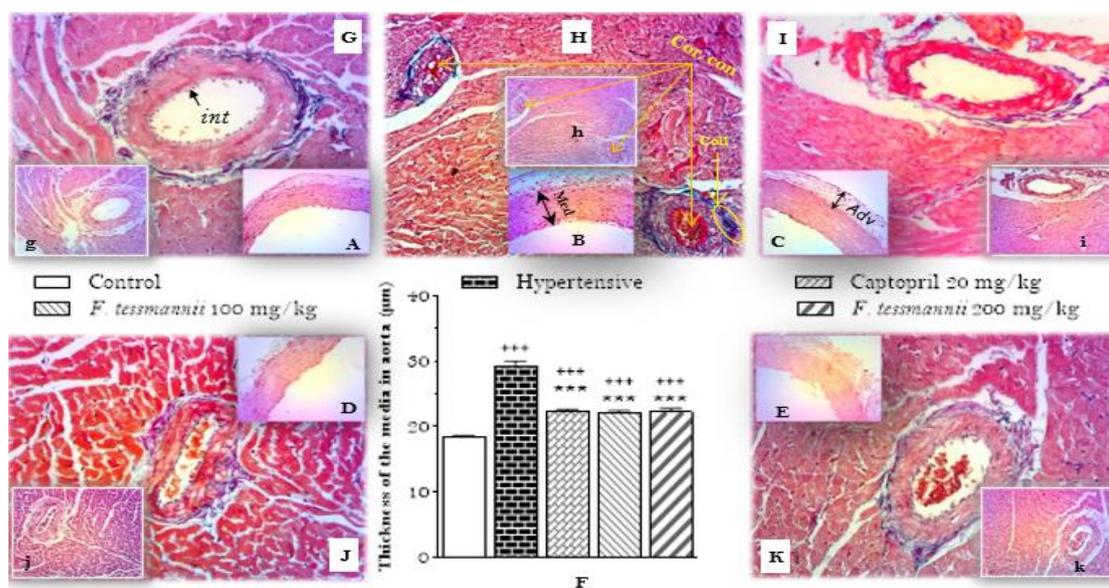


Figure 5: Effects of *F. tessmannii* on the (F) media thickness (A, B, C, D, E) aorta and coronary arteries fibrosis (G, H, I, J, K, g, h, i, j, k). hematoxylin & eosin (A, B, C, D, E, g, h, i, j, k) and Aniline blue/Fuchsin acid/Orange G (AFOG)-Trichrome (G, H, I, J, K) staining. Values are expressed as means \pm sem, $9 \leq n \leq 15$. Adv: adventitia; Med: media; int: intima; Coll: collagen; Cor. con: coronary congestion. $+++p < 0.001$ versus control; $***p < 0.001$ versus hypertensive (one-way ANOVA & Turkey's post hoc test).

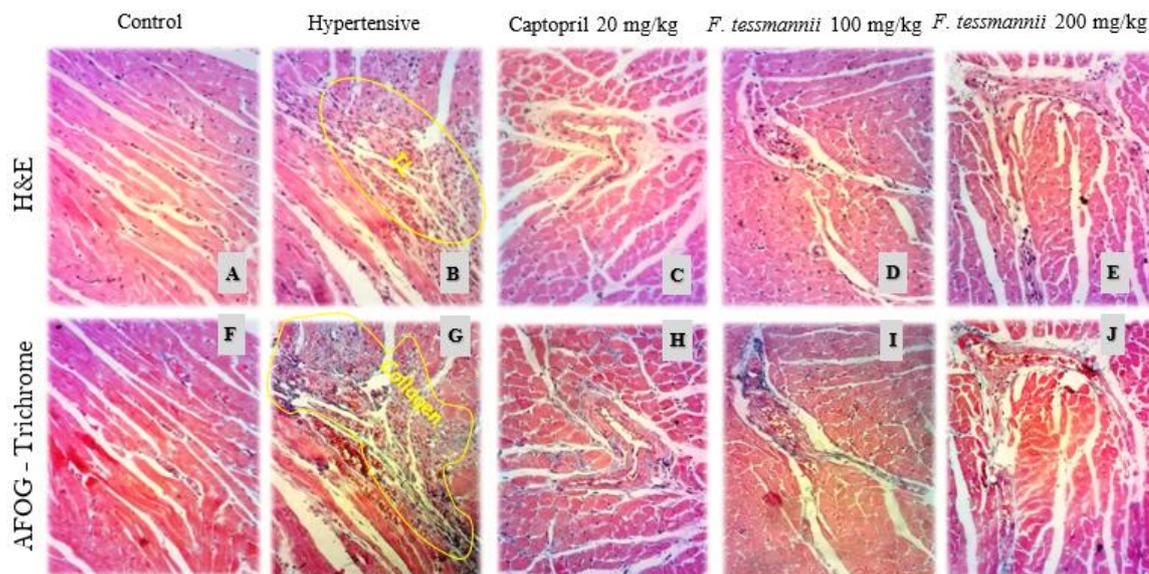


Figure 6: Histology of heart tissues performed by (A, B, C, D, E) hematoxylin & eosin (H & E) and (F, G, H, I, J) Aniline blue/Fuchsin acid/Orange G (AFOG)-Trichrome staining (100X magnification). IL: leucocytes infiltration.

VII Effect of Aqueous Extract of *Fagara tessmannii* on L-NAME-Induced Cardiac Inflammation and Fibrosis

A histopathological exam of the heart was performed by hematoxylin-eosin and AFOG-Trichrome staining (Figure 6). The histologic examination showed mainly inflammation (Figure 6B) and fibrosis (Figure 6G) in the cardiac muscle of the hypertensive group. No signs of inflammation or fibrosis were detected on groups treated with the *F. tessmannii* extract.

Discussion

Human essential hypertension is a complex multifactorial disease that is influenced by many factors. Experimental models mimicking

hypertensive responses in humans allow research into the therapeutic management of human hypertension [30]. This study was conducted to assess whether *F. tessmannii* stem bark aqueous extract prevents L-NAME-induced essential hypertension and its associated atherogenic dyslipidemia and oxidative induced target organ damage. L-NAME administration for 21 days resulted in high systolic and diastolic BP. It is well known that long-term administration of NO synthase (NOS) inhibitor, L-NAME in relatively high doses induces so-called "NO-deficient hypertension" in normotensive rats, a widely model for better investigation of cardiovascular disorders [5, 31]. Chronic NOS inhibition results in an imbalance between contracting and relaxing factors due to decreased NO bioavailability or too oxidized NO, the accentuation of ET-1 effect, and inducing COX-2 expression [30, 32].

The consequent impaired NO bioavailability result in reduced endothelium-dependent vasorelaxation, leading to hypertension.

The stem bark aqueous extract of *F. tessmannii* at the doses of 100 and 200 mg.kg⁻¹ significantly attenuated the rising of BP in rats simultaneously receiving L-NAME, suggesting that the NO pathway is involved in the antihypertensive effects of *F. tessmannii*. Increased peripheral resistance is the common feature found in both human and animal hypertension as a result of decreased NO bioavailability and/or increased secretion of contracting factors. Reducing this peripheral resistance will thus lead to a decrease in both systolic and diastolic BP [33]. Under these findings, it seems that the plant extract counters the impaired NO bioavailability and the occurrence of peripheral resistance. That can be confirmed by the conserved nitrites rate in vessels and the ameliorative state of PP which could testify the maintained vessel elasticity [34, 35]. Furthermore, BP's increase in NO-deficient hypertension involves stimulation of the sympathetic system tone and the renin-angiotensin system, the pathways with which the extract appears to interfere to abolish the increase of heart rate and BP observed in hypertensive rats [36]. These effects would result of the extract contented secondaries metabolites. Previous investigations highlighted the presence of alkaloids, terpenoids, saponins, mucilage, coumarin, and phenols compounds in the extract used in this work and provided an overview of the vasorelaxant effects of *F. tessmannii* [21].

Studies have shown that the administration of polyphenols induces a decrease in blood pressure, endogenous vasodilators increase, and vasoconstrictors decrease. These effects of polyphenols were associated with a greater increase in NOS activity in the cardiovascular system [37, 38]. Polyphenols and alkaloids increased antioxidant activity as catalase and reduced glutathione [39-42]. The antioxidant property of plant extract could result in a decrease of prostanoids and hypersensitivity to vasoconstrictors and the enhancement of NO availability, which may contribute to the blood pressure-lowering effect of *F. tessmannii* [18]. ROS generation can reduce endothelium-dependent vasodilatation by impairing NO bioavailability [43]. Phytochemicals can modulate the vascular autonomic function and promote potential redox benefits as tissue inflammation even when nitric oxide is decreased [44].

Dyslipidemia is a major risk factor of atherosclerosis and cardiovascular diseases. It had been proved NO involving in lipid metabolism through activation of hepatic sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-2, step in cholesterol metabolism and expression of LDL receptor. LDL receptors induced the uptake of cholesterol into the hepatic cells aid to maintain the physiological cholesterol level [45]. NO deficiency lead to an increase in total cholesterol (TC), LDL, VLDL, and triglycerides (TG) levels, and decreased HDL concentration [46, 47]. Although triglycerides and visceral fat levels were low in this study, probably resulting from weight loss, an increase in TC and a decrease in HDL cholesterol were observed. Therefore, an increase in the total cholesterol/HDL-c ratio and LDL-c/HDL-c ratios. These ratios had been shown as the important components and good predictors for metabolic disturbances which include dyslipidemia, atherosclerosis, hypertension and cardiovascular diseases affecting carotid intima-media thickness and myocardial infarction. It is known that the increase in these ratios so-called coronary risk index (CRI) and atherogenic index (AI) is associated with an increased risk of sudden cardiac death [48, 49].

Fagara tessmannii enhanced the HDL-c while reducing the total cholesterol levels, atherogenic and coronary risk index. Seeing that two-thirds of plasma cholesterol are found in LDL, total cholesterol and LDL-c are closely correlated; meanwhile, an increase in HDL-c is frequently associated with plaque regression, while a decrease in LDL - c would slow down progression [29]. Furthermore, HDL-c has been presented as an independent protective risk factor for atherosclerotic CVDs and being used as therapeutic targets for the primary and secondary prevention of sudden cardiac deaths via its touchiness to oxidation and lowering BP [49, 50]. The plant extract, by managing lipidemia could prevent atherosclerosis results in essential hypertension.

In hypertension, the changes of vascular smooth muscle cells, growth/apoptosis, migration and differentiation, impaired production and degradation of extracellular matrix and stimulation of inflammatory responses result in structural remodeling [51]. Identification of plasma LDH activity, levels of NO and MDA in the thoracic aorta and heart allowed to investigate vascular remodeling [52]. Elevated LDH activity that express the severity and the occurrence of complications in hypertension serves as an important marker because it can be detected at the first time in the oxidative stress process [53]. Our study shows that treatment with *F. tessmannii* extract diminished the LDH increase in the blood plasma and increased NO level in aorta. The antioxidant effects protect against lipid peroxidation due to reactive oxygen species (ROS), a fact observed with low rates of aortic and cardiac TBARS in groups treated with the extract [40, 41, 54].

It has been reported an increase in the activity of tissue and/or circulating levels of inflammatory cytokines such as interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 β and adhesion molecules during essential hypertension. Inflammatory cytokines play a pivotal role in the target organ fibrosis, by promoting the tissue infiltration of inflammatory cells such as macrophages and lymphocytes and a process of active proteolysis and re-synthesis of certain components like collagen and elastic fibers [55-58]. Histopathological examination showed arterial wall thickening, heart inflammation and fibrosis. The promotion of potential redox is a benefit to tissue inflammation in spite of NO deficiency [44]. Treatment with herbal remedies may alleviate oxidative stress and subsequently help manage hypertension-induced vascular remodeling. *F. tessmannii*, with its anti-inflammatory, and antioxidant functions inhibited coronary congestion and prevented heart fibrosis [18].

This experiment has shown that NOS blockage reaches to the decrease of weight gain, visceral fat, and serum triacylglycerols. Few studies have demonstrated that intraperitoneal administration of L-NAME significantly decreases hypothalamic NO content, inferring an inhibition of NOS, causing a reduction in energy intake and an increase in energy expenditure, hence they enhance weight loss, reduced visceral fats, and hypotriglyceridemia induced by L-NAME [59-61]. These facts would lead to muscular hypotrophy, autophagia, and proteolysis combined with oxidative stress result in a lot of degradation products. *Fagara* extract has considerably prevented the above-mentioned disorders while preserving heart, kidney, and hepatic functions by protecting to the proteolysis product, creatinine, ALT, γ -GT, and albumin.

In conclusion, the present study provides evidence that the stem bark aqueous extract of *F. tessmannii* prevents the L-NAME-induced

essential hypertension, lipid profile disturbance. It seems obvious that the *F. tessmannii* extract could preferentially act in the endothelium-derived pathway and antioxidative activity to prevent functional cardiovascular changes produced by chronic inhibition of NO synthesis. Subsequent *in vivo* and *in vitro* studies will be necessary to elucidate these endothelial mechanisms.

Funding

None.

Author Contributions

Théophile Dimo: Experiments design, interpretation of results; Yannick Bekono Fouda, Esther Ngo Lemba Tom: Collecting materials, research methodology, statistical analysis, references; Bibi-Farouck Aboubakar Oumarou, Marie-Noël Tegah Kuissi: Hypertension induction, biochemical assays; Lohik Nguegang Mbolang, Paul Désiré Dzeufiet Djomeni: Histology.

Conflicts of Interest

None.

Abbreviations

F. tessmannii (Ft): *Fagara tessmannii* Extract

PP: Pulse Pressure

BP: Blood Pressure

L-NAME: N^G-Nitro-L-Arginine -Methyl Ester

NO: Nitric Oxide

REFERENCES

- WHO (2018) Noncommunicable diseases country profiles 2018. *Geneva* 224.
- Guangwen Ren, Liying Zhang, Xin Zhao, Guangwu Xu, Yingyu Zhang et al. (2008) Mesenchymal Stem Cell-Mediated Immunosuppression Occurs via Concerted Action of Chemokines and Nitric Oxide. *Cell Stem Cell* 2: 141-150. [Crossref]
- WHO (2015) World Health Statistics 2015. *Geneva*.
- Allen W Cowley Jr (2006) The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 7: 829-840. [Crossref]
- Iveta Bernatova (2014) Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Res Int* 2014: 1-14.
- J Dananberg, R S Sider, R J Grekin (1993) Sustained hypertension induced by orally administered nitro-L-arginine. *Hypertension* 21: 359-363. [Crossref]
- Venkat Gopalakrishnan, Marcel Lebel, R Touyz, James van Huysse, George Fodor et al. (2006) Hypertension Canada. Société canadienne d'hypertension artérielle, STA HealthCare Communications inc. Pointe-Claire (Québec) 8.
- World Health Organization (2015) Health in 2015: from MDGs, Millenium Development Goals to SDGs, Sustainable Development Goals. *Geneva*.
- W Rosa (2017) Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. A New Era in Global Health. Springer Publishing Company, New York.
- World Health Organization (2020) World Health Statistics 2020 visual summary.
- Mónica Alonso, Antonia Serrano, Margarita Vida, Ana Crespillo, Laura Hernandez Folgado et al. (2012) Anti-obesity efficacy of LH-21, a cannabinoid CB1 receptor antagonist with poor brain penetration, in diet-induced obese rats: LH-21 affects lipogenic proteins in adipose tissue. *Br J Pharmacol* 165: 2274-2291. [Crossref]
- Esther Ngo Lemba Tom, Florette Diane Nankia, Christophe Mezui, Nyemb Nyunaï, Yannick Fouda Bekono et al. (2018) Mechanisms of hypotensive action of *Harungana madagascariensis* (Hypericaceae) stem bark aqueous extract in rats. *Int J Curr Adv Res* 7: 10580-10584.
- Esther Ngo Lemba Tom, Justin Rodrigue Billong Mimb, Nyemb Nyunaï, Yannick Fouda Bekono, Frida Longo et al. (2018) Vasodilatory Effects of Aqueous Extract from *Harungana madagascariensis* Stem Bark in Isolated Rat Aorta: The Roles of Endothelium and K⁺ Channels. *Am J Ethnomed* 5.
- Danielle Claude Bilanda, Ronald À Goufani Bidingha, Paul Désiré Djomeni Dzeufiet, Yannick Bekono Fouda, Rodrigue Fifen Ngapout et al. (2020) Antihypertensive and antidiabetic activities of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) stem bark aqueous extract on diabetic hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 246: 112200. [Crossref]
- D Massoma Lembè, M Gasco, J Rubio, S Yucra, E Ngo Sock et al. (2011) Effect of the ethanolic extract from *Fagara tessmannii* on testicular function, sex reproductive organs and hormone level in adult male rats: Effect of *Fagara tessmannii* (Méliaceae) on sexual function. *Andrologia* 43: 139-144.
- MM Okeyo (2008) *Zanthoxylum gillettii* (De Wild.) P.G.Waterman. In: D Louppe, Amoako Oteng, A A & M Brink (Editors). PROTA (Plant Resources of Tropical Africa/Ressources végétales de l'Afrique tropicale), Wageningen, Netherlands.
- G Pachon, H Rasoanaivo, A Azqueta, J C Rakotozafy, A Raharisololalao et al. (2007) Anticancer Effect of a New Benzophenanthridine Isolated from *Zanthoxylum madagascariense* (Rutaceline). *In Vivo* 21: 417-422. [Crossref]
- Charlie Kenmoe Djeukeu, Ariane Kouam Kenmogne, Anatole Guy Blaise Azebaze, Philippe Belle Ebanda Kedi, Juliette Catherine Vardamides et al. (2019) A New Aromatic Amide from the Roots of *Zanthoxylum tessmannii* (Rutaceae). *Chem Biodivers* 16: e1800590. [Crossref]
- Guohong Yang, Daofeng Chen (2008) Alkaloids from the Roots of *Zanthoxylum nitidum* and Their Antiviral and Antifungal Effects. *Chem Biodivers* 5: 1718-1722. [Crossref]
- SK Adesina (2005) The Nigerian *Zanthoxylum*: chemical and biological values. *Afr J Trad CAM* 2: 282-301.
- Yannick Bekono Fouda, Esther Ngo Lemba Tom, Albert Donatien Atsamo, Christian Bonabe, Théophile Dimo (2020) Effects of stem bark aqueous extract of *Fagara tessmannii* Engl (Rutaceae) on cardiovascular risks related to monosodium glutamate-induced obesity in rat: In vivo and in vitro assessments. *J Ethnopharmacol* 260: 112972. [Crossref]
- Kamsiah Jaarin, Wai Dic Foong, Min Hui Yeoh, Zaman Yusoff Nik Kamarul, Haji Mohd Saad Qodriyah et al. (2015) Mechanisms of the antihypertensive effects of *Nigella sativa* oil in L-NAME-induced hypertensive rats. *Clinics* 70: 751-757. [Crossref]
- Orelien Sylvain Mtopi Bopda, Théophile Dimo, Télesphore Benoit Benoit Nguuelefack, Paul Desire Djomeni Dzeufiet, S.V. Rakotonirina

- et al. (2007) Effects of *Brillantaisia nitens* Lindau (Acanthaceae) methylene chloride/methanol leaf extract on rat arterial blood pressure and heart rate. *Pharmacologyonline* 1: 495-510.
24. P T Slack (1987) Analytical methods manual, 2nd edition. British Food Manufacturing Industries, Leatherhead.
 25. K M Wilbur, F Bernheim, O W Shapiro (1949) The thiobarbituric acid reagent as a test for the oxidation of unsaturated fatty acids by various agents. *Arch Biochem* 24: 305-313. [[Crossref](#)]
 26. A G Gornall, C J Bardawill, M M David (1949) Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J Biol Chem* 177: 751-766. [[Crossref](#)]
 27. A K Sinha (1972) Colorimetric assay of catalase. *Anal Biochem* 47: 389-394. [[Crossref](#)]
 28. G L Ellman (1959) Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 82: 70-77. [[Crossref](#)]
 29. Jesús Millán, Xavier Pintó, Anna Muñoz, Manuel Zúñiga, Joan RubiésPrat et al. (2009) Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 5: 757-765. [[Crossref](#)]
 30. Xin Fang Leong, Chun Yi Ng, Kamsiah Jaarin (2015) Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. *BioMed Res Int* 2015: 528757. [[Crossref](#)]
 31. Jana Kopincová, Angelika Púzerová, Iveta Bernátová (2012) L-NAME in the cardiovascular system - Nitric oxide synthase activator? *Pharmacol Rep* 64: 511-520. [[Crossref](#)]
 32. Daniela Salvemini, Sangwon F Kim, Vincenzo Mollace (2013) Reciprocal regulation of the nitric oxide and cyclooxygenase pathway in pathophysiology: relevance and clinical implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304: R473-R487. [[Crossref](#)]
 33. Elvine Pami Nguetefack Mbuyo, Alain Bertrand Dongmo, Télesphore Benoît Nguetefack, Albert Kamanyi, Pierre Kamtchouing et al. (2012) Endothelium/Nitric Oxide Mediates the Vasorelaxant and Antihypertensive Effects of the Aqueous Extract from the Stem Bark of *Mammea africana* Sabine (Guttiferae). *Evid Based Compl Alternat Med* 2012: 961741. [[Crossref](#)]
 34. Jochen Steppan, Viachaslau Barodka, Dan E Berkowitz, Daniel Nyhan (2011) Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System. *Cardiol Res Pract* 2011: 263585. [[Crossref](#)]
 35. Xiaomei Guo, Xiao Lu, Junrong Yang, Ghassan S Kassab (2014) Increased aortic stiffness elevates pulse and mean pressure and compromises endothelial function in Wistar rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 307: H880-H887. [[Crossref](#)]
 36. Natalia Veronez da Cunha, Philenio Pinge Filho, Carolina Panis, Bruno Rodrigues Silva, Laena Pernomian et al. (2014) Decreased endothelial nitric oxide, systemic oxidative stress, and increased sympathetic modulation contribute to hypertension in obese rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306: H1472-H1480. [[Crossref](#)]
 37. Iveta Bernátová, Olga Pechánová, Pavel Babál, Sona Kyselá, Svetoslav Stvrtina et al. (2002) Wine polyphenols improve cardiovascular remodeling and vascular function in NO-deficient hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H942-H948. [[Crossref](#)]
 38. Cyril Auger, Mehdi Chaabi, Eric Anselm, Annelise Lobstein, Valérie B Schini Kerth (2010) The red wine extract-induced activation of endothelial nitric oxide synthase is mediated by a great variety of polyphenolic compounds. *Mol Nutr Food Res* 54: S171-S183. [[Crossref](#)]
 39. Marcos A A Medeiros, José F Pinho, Daysiane P De Lira, José M Barbosa Filho, Demetrius A M Araújo et al. (2011) Curine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, blocks L-type Ca²⁺ channels and decreases intracellular Ca²⁺ transients in A7r5 cells. *Eur J Pharmacol* 669: 100-107. [[Crossref](#)]
 40. Xin H Liu, Li L Pan, Yi Z Zhu (2012) Active chemical compounds of traditional Chinese medicine *Herba Leonuri*: implications for cardiovascular diseases: *Herba Leonuri* in cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 39: 274-282. [[Crossref](#)]
 41. Masoud Alasvand, Vahideh Assadollahi, Roberto Ambra, Ehsan Hedayati, Wesam Kooti et al. (2019) Antiangiogenic Effect of Alkaloids. *Oxid Med Cell Longev* 2019: 9475908. [[Crossref](#)]
 42. Hollie Speer, Nathan M D'Cunha, Michal Botek, Andrew J McKune, Domenico Sergi et al. (2019) The Effects of Dietary Polyphenols on Circulating Cardiovascular Disease Biomarkers and Iron Status: A Systematic Review. *Nutr Metab Insights* 12: 117863881988273. [[Crossref](#)]
 43. N S Lobato, F P Filgueira, E H Akamine, A P C Davel, L V Rossoni et al. (2011) Obesity induced by neonatal treatment with monosodium glutamate impairs microvascular reactivity in adult rats: Role of NO and prostanoids. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 808-816. [[Crossref](#)]
 44. Denise Ruttko Dillenburger, Cristiano Mostarda, Ivana Cinthya Moraes Silva, Daiane Ferreira, Denielli da Silva Gonçalves Bós et al. (2013) Resveratrol and grape juice differentially ameliorate cardiovascular autonomic modulation in L-NAME-treated rats. *Auton Neurosci* 179: 9-13. [[Crossref](#)]
 45. Kazuki Noda, Shigeo Godo, Hiroki Saito, Masato Tsutsui, Hiroaki Shimokawa (2015) Opposing Roles of Nitric Oxide and Rho-Kinase in Lipid Metabolism in Mice. *Tohoku J Exp Med* 235: 171-183. [[Crossref](#)]
 46. Goudarz Sadeghi Hashjin, Mohaddeseh Abuhosseini, Siamak Asri Rezaei (2009) Role of nitric oxide in the plasma lipid profile in the rabbits. *Arch Med Sc* 5: 308-312.
 47. Esther Oluwasola Aluko, Temidayo Olutayo Omobowale, Ademola Adetokunbo Oyagbemi, Olumuyiwa Abiola Adejumbi, Temitayo Olabisi Ajibade et al. (2018) Reduction in nitric oxide bioavailability shifts serum lipid content towards atherogenic lipoprotein in rats. *Biomed Pharmacother* 101: 792-797. [[Crossref](#)]
 48. Ernst J Schaefer (2002) Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 75: 191-212. [[Crossref](#)]
 49. Setor K Kunutsor, Francesco Zaccardi, Jouni Karppi, Sudhir Kurl, Jari A Laukkanen (2017) Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIID Study. *J Atheroscler Thromb* 24: 600-608. [[Crossref](#)]
 50. Ichiro Wakabayashi, Takashi Daimon (2019) Comparison of discrimination for cardio-metabolic risk by different cut-off values of the ratio of triglycerides to HDL cholesterol. *Lipids Health Dis* 18: 156. [[Crossref](#)]
 51. Rhian M Touyz (2005) Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II: Signalling and vascular remodelling. *Exp Physiol* 90: 449-455. [[Crossref](#)]
 52. Erna Sulistyowati, Ren Long Jan, Shu Fen Liou, Ying Fu Chen, Bin Nan Wu et al. (2019) Vasculoprotective effects of *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* and *Imperata cylindrica* decoction via the NOXs-ROS-NF-κB pathway in spontaneously hypertensive rats. *J Tradit Complement Med* 10: 378-388. [[Crossref](#)]
 53. Gregory J Kato, Vicki McGowan, Roberto F Machado, Jane A Little, James Taylor 6th et al. (2006) Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 107: 2279-2285. [[Crossref](#)]

54. Ji Hoon Sung, Young Soo Jo, Su Jin Kim, Jeong Soo Ryu, Myung Chul Kim et al. (2013) Effect of lutein on L-NAME-induced hypertensive rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 17: 339-345. [[Crossref](#)]
55. Ahmed O Abdel Zaher, Hanan SM Farghaly, Abeer EM El Refaiy, Ahmed M Abd Eldayem (2020) Effect of hypercholesterolemia on hypertension-induced renal injury in rats: Insights in the possible mechanisms. *J Cardiovasc Med Cardiol* 7: 39-46.
56. Ayodele Jacob Akinyemi, Gustavo Roberto Thomé, Vera Maria Morsch, Nathieli B Bottari, Jucimara Baldissarelli et al. (2016) Effect of Ginger and Turmeric Rhizomes on Inflammatory Cytokines Levels and Enzyme Activities of Cholinergic and Purinergic Systems in Hypertensive Rats. *Planta Med* 82: 612-620. [[Crossref](#)]
57. Agostino Virdis, Umberto Dell'Agnello, Stefano Taddei (2014) Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas* 78: 179-183. [[Crossref](#)]
58. G H Gibbons, V J Dzau (1994) The Emerging Concept of Vascular Remodeling. *N Engl J Med* 330: 1431-1438. [[Crossref](#)]
59. W R Drobyski, C A Keever, G A Hanson, T McAuliffe, O W Griffith (1994) Inhibition of nitric oxide production is associated with enhanced weight loss, decreased survival, and impaired alloengraftment in mice undergoing graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood*. 84: 2363-2373. [[Crossref](#)]
60. C J Sadler, J P H Wilding (2004) Reduced ventromedial hypothalamic neuronal nitric oxide synthase and increased sensitivity to NOS inhibition in dietary obese rats: further evidence of a role for nitric oxide in the regulation of energy balance. *Brain Res* 1016: 222-228. [[Crossref](#)]
61. Hans Georg Joost, Matthias H Tschöp (2007) NO to Obesity: Does Nitric Oxide Regulate Fat Oxidation and Insulin Sensitivity? *Endocrinology* 148: 4545-4547. [[Crossref](#)]