



CENTRE DE RECHERCHE ET DE FORMATION DOCTORALE EN SCIENCES DE
LA VIE, SANTE ET ENVIRONNEMENT

GRADUATE PROGRAM FOR LIFE, HEALTH AND ENVIRONNEMENT SCIENCES

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

DEPARTMENT OF ANIMAL BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE

LABORATORY OF ANIMAL PHYSIOLOGY

**Propriétés thérapeutiques de l'extrait aqueux des écorces
du tronc de *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) sur un
modèle de comorbidité hypertension artérielle-diabète et
quelques complications chez le rat**

THESE

Présentée et soutenue en vue de l'obtention du Doctorat/Ph.D en Biologie des
Organismes Animaux

Option : Physiologie Animale

Par

BIDINGHA A GOUFANI Cédric Ronald

Matricule : 08QO131

Maître-ès sciences



Défendue publiquement le 06 Juin 2023 devant le jury composé ainsi qu'il suit :

Président :

DIMO Théophile, Pr, Université de Yaoundé I ;

Rapporteurs :

KAMTCHOUING Pierre, Pr, Université de Yaoundé I ;

BILANDA Danielle Claude, MC, Université de Yaoundé I ;

Membres :

NGUEGUIM TSOFACT Florence, MC, Université de Yaoundé I ;

DJIOGUE Séfirin, MC, Université de Yaoundé I ;

AGBOR Gabriel, Directeur de Recherche, Institut de Recherches Médicales et
d'Etudes Des Plantes Médicinales.

Année 2023

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
UNIVERSITY OF YAOUNDE I



FACULTE DES SCIENCES
FACULTY OF SCIENCE

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 **BIDINGHA A GOUFANI Cédrick Ronald**, matricule **08Q031**, soutenance autorisée par la correspondance N° 2023-180/UYI/VREPDTIC/DAAC/DEPE/SPD/SPDA/CB-nsr de Monsieur le Recteur de l'Université de Yaoundé I en date du 23 Mai 2023 sur le sujet intitulé : «Propriétés thérapeutiques de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) sur un modèle de comorbidité hypertension artérielle-diabète et quelques complications chez le rat», attestons que les corrections exigées au candidat lors de cette évaluation faite le 06 Juin 2023, dans la salle multimédia 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.

Yaoundé, le **20 JUL 2023**

Président du jury



Chef de Département

Charles Gheliox
Bilong Bilong
Professeur

Examinateurs

Pr. Sefirin Djioque
Maitre de Conférences
Université de Yaoundé I

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

ANNÉE ACADEMIQUE 2022/2023
 (Par Département et par Grade)
DATE D'ACTUALISATION 31 MAI 2023

ADMINISTRATION

DOYEN : TCHOUANKEU Jean- Claude, *Maître de Conférences*
VICE-DOYEN / DPSAA : ATCHADE Alex de Théodore, *Professeur*
VICE-DOYEN / DSSE : NYEGUE Maximilienne Ascension, *Professeur*
VICE-DOYEN / DRC : ABOSSOLO ANGUE Monique, *Maître de Conférences*
Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Florentine Marie Chantal, *Maître de Conférences*
Chef Division des Affaires Académiques, de la Recherche et de la Scolarité DAARS : AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (43)

N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1.	BIGOGA DAIGA Jude	Professeur	En poste
2.	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3.	KANSCI Germain	Professeur	En poste
4.	MBACHAM FON Wilfred	Professeur	En poste
5.	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	<i>Chef de Département</i>
6.	NGUEFACK Julienne	Professeur	En poste
7.	NJAYOU Frédéric Nico	Professeur	En poste
8.	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste

9.	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10.	ATOCHO 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	<i>Chef DAF / FS</i>
13.	DJUIDJE NGOUNOUE Marceline	Maître de Conférences	En poste
14.	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Maître de Conférences	En poste
15.	EFFA ONOMO Pierre	Maître de Conférences	<i>VD/FS/Univ Ebwa</i>
16.	EWANE Cécile Annie	Maître de Conférences	En poste
17.	KOTUE TAPTUE Charles	Maître de Conférences	En poste

18.	LUNGA Paul KEILAH	Maître de Conférences	En poste
19.	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Maître de Conférences	En poste
20.	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	<i>Doyen FS / UDs</i>
21.	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
22.	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
23.	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste

24.	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
25.	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
26.	BEBOY EDJENGUELE Sara Nathalie	Chargé de Cours	En poste
27.	DAKOLE DABOY Charles	Chargé de Cours	En poste
28.	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Chargé de Cours	En poste
29.	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
30.	FOUPOUAPOUOGNIGNI Yacouba	Chargé de Cours	En poste
31.	KOUOH ELOMBO Ferdinand	Chargé de Cours	En poste
32.	MANANGA Marlyse Joséphine	Chargée de Cours	En poste
33.	OWONA AYISSI Vincent Brice	Chargé de Cours	En poste
34.	Palmer MASUMBE NETONGO	Chargé de Cours	En poste
35.	PECHANGOU NSANGO Sylvain	Chargé de Cours	En poste
36.	WILFRED ANGIE ABIA	Chargé de Cours	En poste

37.	BAKWU BASSOGOG Christian Bernard	Assistant	En Poste
38.	ELLA Fils Armand	Assistant	En Poste
39.	EYENGA Eliane Flore	Assistant	En Poste
40.	MADIESSE KEMGNE Eugenie Aimée	Assistant	En Poste
41.	MANJIA NJIKAM Jacqueline	Assistant	En Poste
42.	MBOUCHE FANMOE Marceline Joëlle	Assistant	En poste
43.	WOGUIA Alice Louise	Assistant	En Poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (52)

1.	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	<i>DAARS/FS</i>
2.	BILONG BILONG Charles-Félix	Professeur	<i>Chef de Département</i>
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>CD et Vice Doyen/FMSB/UIYI</i>
7.	FOMENA Abraham	Professeur	En Poste
8.	KEKEUNOU Sévior	Professeur	En poste
9.	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
10.	NJIOKOU Flobert	Professeur	En Poste
11.	NOLA Moïse	Professeur	En poste
12.	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
13.	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	<i>Inspecteur de service / Coord.Progr. /MINSANTE</i>
14.	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste

15.	ALENE Désirée Chantal	Maître de Conférences	<i>Vice Doyen/ Uté Ebwa</i>
16.	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
17.	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
18.	GOUNOUE KAMKUMO Raceline épouse FOTSING	Maître de Conférences	En poste
19.	JATSA BOUKENG Hermine épouse MEGAPTCHE	Maître de Conférences	En Poste
20.	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Maître de Conférences	En poste
21.	MAHOB Raymond Joseph	Maître de Conférences	En poste
22.	MBENOUN MASSE Paul Serge	Maître de Conférences	En poste
23.	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
24.	MOUNGANG Luciane Marlyse	Maître de Conférences	En poste
25.	NOAH EWOTI Olive Vivien	Maître de Conférences	En poste
26.	MONY Ruth épouse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
27.	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
28.	NGUEMBOCK	Maître de Conférences	En poste
29.	TAMSA ARFAO Antoine	Maître de Conférences	En poste
30.	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste

31.	ATSAMO Albert Donatien	Chargé de Cours	En poste
32.	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Chargé de Cours	En poste
33.	EEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
34.	FEUGANG YOUMSSI François	Chargé de Cours	En poste
35.	FOKAM Alvine Christelle Epse KENGNE	Chargé de Cours	En poste
36.	GONWOUO NONO Legrand	Chargé de Cours	En poste
37.	KANDEDA KAVAYE Antoine	Chargé de Cours	En poste
38.	KOGA MANG DOBARA	Chargé de Cours	En poste
39.	LEME BANOCK Lucie	Chargé de Cours	En poste
40.	MAPON NSANGO Indou	Chargé de Cours	En poste
41.	METCHI DONFACK MIREILLE FLAURE EPSE GHOUMO	Chargé de Cours	En poste
42.	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Chargé de Cours	En poste
43.	NGOUATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste

44.	NJUA Clarisse YAFI	Chargée de Cours	<i>Chef Div. Uté Bamenda</i>
45.	NWANE Philippe Bienvenu	Chargé de Cours	En poste
46.	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
47.	YEDE	Chargé de Cours	En poste
48.	YOUNOUSSA LAME	Chargé de Cours	En poste

49.	AMBADA NDZENGUE GEORGIA ELNA	Assistante	En poste
50.	KODJOM WANCHE Jacguy Joyce	Assistante	En poste
51.	NDENGUE Jean De Matha	Assistant	En poste
52.	ZEMO GAMO Franklin	Assistant	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (34)

1.	AMBANG Zachée	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
3.	MBOLO Marie	Professeur	En poste
4.	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5.	YOUMBI Emmanuel	Professeur	En poste
6.	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste

7.	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8.	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9.	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Maître de Conférences	En poste
10.	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11.	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	<i>DAAC /UDla</i>
12.	NDONGO BEKOLO	Maître de Conférences	En poste
13.	NGALLE Hermine BILLE	Maître de Conférences	En poste
14.	NGODO MELINGUI Jean Baptiste	Maître de Conférences	En poste
15.	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	<i>CT / MINRESI</i>
16.	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
17.	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
18.	ONANA JEAN MICHEL	Maître de Conférences	En poste

19.	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
-----	------------------------	-----------------	----------

20.	GONMADGE CHRISTELLE	Chargée de Cours	En poste
21.	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
22.	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
23.	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
24.	NSOM ZAMBO EPSE PIAL ANNIE CLAUDE	Chargé de Cours	<i>En détachement/UNESCO MALI</i>
25.	GODSWILL NTSOMBOH NTSEFONG	Chargé de Cours	En poste
26.	KABELONG BANAHOU Louis- Paul-Roger	Chargé de Cours	En poste
27.	KONO Léon Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
28.	LIBALAH Moses BAKONCK	Chargé de Cours	En poste
29.	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Chargé de Cours	En poste
30.	TAEDOUNG Evariste Hermann	Chargé de Cours	En poste
31.	TEMEGNE NONO Carine	Chargé de Cours	En poste
32.	MANGA NDJAGA JUDE	Assistant	En poste
33.	DIDA LONTSI Sylvere Landry	Assistant	En poste
34.	METSEBING Blondo-Pascal	Assistant	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (28)

1.	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Mission PR</i>
2.	NANSEU NJIKI Charles Péguy	Professeur	En poste
3.	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI</i>
4.	NENWA Justin	Professeur	En poste
5.	NGAMENI Emmanuel	Professeur	<i>Doyen FS Univ.Ngaoundere</i>
6.	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancellor/UB</i>
7.	NJOYA Dayirou	Professeur	En poste

8.	ACAYANKA Elie	Maître de Conférences	En poste
9.	EMADAK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
10.	KAMGANG YOUNI Georges	Maître de Conférences	En poste
11.	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
12.	KENNE DEDZO GUSTAVE	Maître de Conférences	En poste
13.	MBEY Jean Aime	Maître de Conférences	En poste
14.	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	<i>Chef de Département</i>
15.	NEBAH Née NDOSIRI Bridget NDOYE	Maître de Conférences	<i>Sénatrice/SENAT</i>
16.	NJIOMOU C. épouse DJANGANG	Maître de Conférences	En poste
17.	NYAMEN Linda Dyorisse	Maître de Conférences	En poste
18.	PABOUDAM GBAMBIE AWAWOU	Maître de Conférences	En poste
19.	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Maître de Conférences	En poste

20	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Maître de Conférences	<i>Chef Service/ ENS Bertoua</i>
21	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Maître de Conférences	En poste
22	KOUOTOU DAOUDA	Maître de Conférences	En poste

23.	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
24.	NCHIMI NONO KATIA	Chargée de Cours	En poste
25.	NJANKWA NJABONG N. Eric	Chargé de Cours	En poste
26.	PATOUOSSA ISSOFA	Chargé de Cours	En poste
27.	SIEWE Jean Mermoz	Chargé de Cours	En Poste
28.	BOYOM TATCHEMO Franck W.	Assistant	En Poste

5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (37)

1.	Alex de Théodore ATCHADE	Professeur	<i>Vice-Doyen / DPSAA</i>
2.	DONGO Etienne	Professeur	<i>Vice-Doyen/FSE/UIYI</i>
3.	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	<i>Chef de Département UDS</i>
4.	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Directeur/ MINESUP/ Chef de Département</i>
5.	WANDJI Jean	Professeur	En poste
6.	MBAZOA née DJAMA Céline	Professeur	En poste

7.	AMBASSA Pantaléon	Maître de Conférences	En poste
8.	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	En poste
9.	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
10	KAMTO Eutrophe Le Doux	Maître de Conférences	En poste
11	KENMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
12	KEUMEDJIO Félix	Maître de Conférences	En poste
13	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
14	MKOUNGA Pierre	Maître de Conférences	En poste
15	MVOT AKAK CARINE	Maître de Conférences	En poste
16	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	<i>Chef de Cellule MINRESI</i>
17	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	<i>C.E.A/ MINESUP</i>
18	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	<i>DAAC/Uté Bertoua</i>
19	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
20	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
21	TAGATSING FOTSING Maurice	Maître de Conférences	En poste
22	TCHOUANKEU Jean-Claude	Maître de Conférences	<i>Doyen /FS/ UYI</i>
23	YANKEP Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
24	ZONDEGOUMBA Ernestine	Maître de Conférences	En poste

25	MESSI Angélique Nicolas	Chargé de Cours	En poste
26	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
27	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
28	NONO NONO Éric Carly	Chargé de Cours	En poste
29	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Chargée de Cours	En poste
30	OUETE NANTCHOUANG Judith Laure	Chargée de Cours	En poste
31	SIELINOU TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
32	TCHAMGOUE Joseph	Chargé de Cours	En poste
33	TSAFFACK Maurice	Chargé de Cours	En poste
34	TSAMO TONTSA Armelle	Chargé de Cours	En poste
35	TSEMEUGNE Joseph	Chargé de Cours	En poste

36	MUNVERA MFIFEN Aristide	Assistant	En poste
37	NDOGO ETEME Olivier	Assistant	En poste

6- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (22)

1.	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef de Division MINESUP</i>
2.	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Inspecteur Général/ MINESUP</i>

3.	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
4.	TSOPZE Norbert	Maître de Conférences	En poste

5.	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	<i>Chef de Cellule MINFOPRA</i>
6.	AMINOU HALIDOU	Chargé de Cours	<i>Chef de Département</i>
7.	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
8.	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Chargé de Cours	En poste
9.	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
10	HAMZA Adamou	Chargé de Cours	En poste
11	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Chargé de Cours	En poste
12	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
13	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
14	MESSI NGUELE Thomas	Chargé de Cours	En poste
15	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
16	NZEKON NZEKO'O ARMEL JACQUES	Chargé de Cours	En poste
17	OLLE OLLE Daniel Claude Georges Delort	Chargé de Cours	<i>Sous-Directeur ENSET Ebolowa</i>
18	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste

19	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
----	------------------------	-----------	----------

20	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste
21	MAKEMBE. S . Oswald	Assistant	En poste
22	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste

7- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (33)

1.	AYISSI Raoult Domingo	Professeur	<i>Chef de Département</i>
----	-----------------------	------------	----------------------------

2.	KIANPI Maurice	Maître de Conférences	En poste
3.	MBANG Joseph	Maître de Conférences	En poste
4.	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	En poste
5.	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Maître de Conférences	En poste
6.	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	<i>Chef Service des Programmes & Diplômes/FS/UYI</i>
7.	TAKAM SOH Patrice	Maître de Conférences	En poste
8.	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	<i>Directeur/AIMS Rwanda</i>
9.	TCHOUNDJA Edgar Landry	Maître de Conférences	En poste

10	AGHOUKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	<i>Chef Cellule MINEPAT</i>
11	BOGSO ANTOINE Marie	Chargé de Cours	En poste
12	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
13	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
14	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
15	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
16	LOUMNGAM KAMGA Victor	Chargé de Cours	En poste
17	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
18	MBATAKOU Salomon Joseph	Chargé de Cours	En poste
19	MENGUE MENGUE David Joël	Chargé de Cours	<i>Chef Dpt /ENS Université d'Ebolowa</i>
20	MBIAKOP Hilaire George	Chargé de Cours	En poste
21	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
22	NIMPA PEFOUKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
23	OGADOA AMASSAYOGA	Chargée de Cours	En poste
24	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	<i>En stage</i>
25	TCHEUTIA Daniel Duviol	Chargé de Cours	En poste
26	TETSADJIO TCHILEPECK M. Eric.	Chargé de Cours	En poste

27	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste
28	FOKAM Jean Marcel	Assistant	En poste
29	GUIDZAVAI KOUCHERE Albert	Assistant	En poste
30	MANN MANYOMBE Martin Luther	Assistant	En poste
31	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
32	NYOUMBI DLEUNA Christelle	Assistant	En poste
33	TENKEU JEUFACK Yannick Léa	Assistant	En poste

8- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (24)

1.	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	NYEGUE Maximilienne Ascension	Professeur	<i>VICE-DOYEN / DSSE</i>

3.	ASSAM ASSAM Jean Paul	Maître de Conférences	En poste
4.	BOUGNOM Blaise Pascal	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.	NJIKI BIKOÏ Jacky	Maître de Conférences	En poste
9.	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Maître de Conférences	En poste

10	ESSONO Damien Marie	Chargé de Cours	En poste
11	LAMYE Glory MOH	Chargé de Cours	En poste
12	MEYIN A EBONG Solange	Chargé de Cours	En poste
13	MONI NDEDI Esther Del Florence	Chargé de Cours	En poste
14	NKOUDOU ZE Nardis	Chargé de Cours	En poste
15	TAMATCHO KWEYANG Blandine Pulchérie	Chargé de Cours	En poste

16	TCHIKOUA Roger	Chargé de Cours	<i>Chef de Service de la Scolarité</i>
17	TOBOLBAÏ Richard	Chargé de Cours	En poste

18	NKOUÉ TONG Abraham	Assistant	En poste
19	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Assistant	En poste
20	EZO'O MENGO Fabrice Téléstor	Assistant	En poste
21	EHETH Jean Samuel	Assistant	En poste
22	MAYI Marie Paule Audrey	Assistant	En poste
23	NGOUE NAM Romial Joël	Assistant	En poste
24	NJAPNDOUNKE Bilkissou	Assistant	En poste

9. DEPARTEMENT DE PYSIQUE(PHY) (43)

1.	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2.	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Professeur	En poste
3.	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Vice-Recteur. Uté Ngaoundéré</i>
4.	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
5.	HONA Jacques	Professeur	En poste
6.	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
7.	NANA NBENDJO Blaise	Professeur	En poste
8.	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	<i>Chef de Département</i>
9.	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	En poste
10.	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
11.	SAIDOU	Professeur	<i>Chef de centre/IRGM/MINRESI</i>
12.	TABOD Charles TABOD	Professeur	<i>Doyen FSUniv/Bda</i>
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	<i>DG/HYDRO Mekin</i>
17.	BODO Bertrand	Maître de Conférences	En poste
18.	ENYEGUE A NYAM épse 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.	MBINACK Clément	Maître de Conférences	En poste
22.	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Maître de Conférences	En poste
23.	MELI'I Joelle Larissa	Maître de Conférences	En poste
24.	MVOGO ALAIN	Maître de Conférences	En poste
25.	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
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 Sylvie	Maître de Conférences	<i>Directeur/ENS/UYI</i>
30.	WOULACHE Rosalie Laure	Maître de Conférence	<i>En stage depuis février 2023</i>
31.	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
32.	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Chargé de Cours	En poste
33.	CHAMANI Roméo	Chargé de Cours	En poste
34.	DJIOTANG TCHOTCHOU Lucie Angennes	Chargée de Cours	En poste
35.	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
36.	FOUEJIO David	Chargé de Cours	<i>Chef Cell. MINADER</i>
37.	KAMENI NEMATCHOUA Modeste	Chargé de Cours	En poste
38.	LAMARA Maurice	Chargé de Cours	En poste
39.	OTTOU ABE Martin Thierry	Chargé de Cours	Directeur Unité de production des réactifs/IMPM
40.	TEYOU NGOUPO Ariel	Chargé de Cours	En poste
41.	WANDJI NYAMSI William	Chargé de Cours	En poste
42.	NGA ONGODO Dieudonné	Assistant	En poste
43.	SOUFFO TAGUEU Merimé	Assistant	En poste

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

1.	BITOM Dieudonné-Lucien	Professeur	<i>Doyen / FASA /UDs</i>
2.	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	Professeur	En poste
3.	NDJIGUI Paul-Désiré	Professeur	<i>Chef de Département</i>
4.	NGOS III Simon	Professeur	En poste
5.	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
6.	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste
7.	ONANA Vincent Laurent	Professeur	<i>Chef de Département/Uté. Eb.</i>
8.	YENE ATANGANA Joseph Q.	Professeur	<i>Chef Div. /MINTP</i>

9.	ABOSSOLO née ANGUE Monique	Maître de Conférences	<i>Vice-Doyen / DRC</i>
10.	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	En poste
11.	EKOMANE Emile	Maître de Conférences	<i>Chef Div./Uté Ebolowa</i>
12.	Elisé SABABA	Maitre de Conférences	En poste
13.	FUH Calistus Gentry	Maître de Conférences	<i>Sec. d'Etat/MINMIDT</i>
14.	GANNO Sylvestre	Maître de Conférences	En poste
15.	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	<i>Chef de Div. /Uté Bertoua</i>
16.	MBIDA YEM	Maitre de Conférences	En poste
17.	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	<i>CT/MINIMDT</i>
18.	NGO BIDJECK Louise Marie	Maître de Conférences	En poste
19.	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	<i>CEA/MINRESI</i>
20.	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
21.	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
22.	TCHAKOUNTE Jacqueline épse NUMBEM	Maître de Conférences	<i>Chef. Cell /MINRESI</i>
23.	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
24.	TEMGA Jean Pierre	Maître de Conférences	En poste
25.	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>

26.	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
27.	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
28.	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
29.	EYONG John TAKEM	Chargé de Cours	En poste
30.	MAMDEM TAMTO Lionelle Estelle, épouse BITOM	Chargée de Cours	En poste
31.	MBESSE Cécile Olive	Chargée de Cours	En poste
32.	METANG Victor	Chargé de Cours	En poste
33.	MINYEM Dieudonné	Chargé de Cours	<i>Chef Serv./Uté Maroua</i>
34.	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
35.	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
36.	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargée de Cours	En poste
37.	TCHAPCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste

38.	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
39.	FEUMBA Roger	Chargé de Cours	En poste
40.	MBANGA NYOBE Jules	Chargé de Cours	En poste

41.	KOAH NA LEBOGO Serge Parfait	Assistant	En poste
42.	NGO'O ZE ARNAUD	Assistant	En poste
43.	TENE DJOUKAM Joëlle Flore, épouse KOUANKAP NONO	Assistante	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)	15 (11)	13 (03)	7 (05)	43 (20)
BPA	14 (01)	16 (09)	18 (04)	4 (02)	52 (16)
BPV	6 (01)	12 (02)	13 (07)	3 (00)	34 (10)
CI	7 (01)	15 (04)	5 (01)	1 (00)	28 (06)
CO	6 (01)	18 (04)	11 (04)	2 (00)	37 (09)
IN	2 (00)	2 (00)	14 (01)	4 (00)	22 (01)
MAT	1 (00)	8 (00)	17 (01)	7 (02)	33 (03)
MIB	2 (01)	7 (03)	8 (04)	7 (02)	24 (10)
PHY	15 (01)	15 (04)	11 (01)	2 (00)	43 (06)
ST	8 (00)	17 (03)	15 (04)	3 (01)	43 (08)
Total	69 (07)	125 (40)	125 (30)	40 (12)	359 (89)

Soit un total de **359 (89)** dont :

- Professeurs **69 (07)**
- Maîtres de Conférences **125 (40)**
- Chargés de Cours **125 (30)**
- Assistants **40 (12)**

() = Nombre de Femmes **89**

DEDICACE

A mes parents

Mme Veuve BIABI Jeannette et Feu Mr. GOUFANI

SIACK Jacques

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements au Seigneur Dieu Tout Puissant pour m'avoir donné la grâce, la santé, l'intelligence, la sagesse, et la force de mener et de réaliser ces travaux.

De nombreuses personnes et institutions ont contribué de prêt ou de loin à la réalisation de ces travaux, pour cela je tiens à remercier humblement tout un chacun, plus particulièrement j'adresse mes sincères remerciement :

- ❖ Au Professeur **BILANDA Danielle Claude** pour avoir accepté de consacrer du temps à l'encadrement de ce travail. Je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements pour sa rigueur scientifique, ses encouragements ainsi que son soutien sans lesquels ce travail n'aurait pu aboutir ;
- ❖ Au Professeur **KAMTCHOUING Pierre** d'avoir consenti à superviser ce travail et pour le matériel mis à notre disposition au laboratoire de Physiologie Animale ;
- ❖ Au Professeur **DIMO Théophile** pour les diverses connaissances et les enseignements transmis tout au long de mon cursus académique et pour la mise à disposition du Biopac ;
- ❖ Au Professeur **DZEUFIET DJOMENI Paul Désiré** pour l'intérêt particulier qu'il a porté à ce travail, le suivi des différentes manipulations, ses conseils et ses remarques, qui m'ont permis d'avancer dans mon travail ;
- ❖ A tous les enseignants du Département de Biologie et Physiologie Animale, trouvez ici l'expression de mon estime et de ma profonde gratitude pour m'avoir fait bénéficier de vos conseils, de vos compétences et de vos connaissances ;
- ❖ A l'Institut de Recherche Médicales et d'Etudes des Plantes Médicinales pour les connaissances théoriques, pratiques et le plateau technique mis à ma disposition.
- ❖ A l'ONG Pathologie Cytologie Développement particulièrement à Mesdames **CANNET Catherine et ACCART Nathalie** pour les connaissances théoriques et pratiques acquises lors des séminaires en histologie et en immunohistochimie et aussi pour le matériel offert au Laboratoire de Physiologie Animale ;
- ❖ Aux étudiants du laboratoire de Physiologie Animale, en particulier à **Dr OWONA Pascal, MBOLANG Lohik, NGO MBOUMA Antoinette, TCHEUTHOUA Yannick, FIFEN Rodrigue, TSAKEM Jaures, AMBOMO Florence, DJIENTCHEU Jean Philippe, NKEGNE Ségolène, KAHOU Rivaldo** pour leurs conseils éclairés, leurs encouragements et surtout leur aide pendant les manipulations ;

- ❖ Aux camarades de promotion, en particulier **FEUDJIO Raïssa, YUGO Sandy, MINDAN Elisabeth, MEKONGO Herman, DONGMO Hugnette** pour leurs encouragements et leur aide dans la réalisation de ce travail ;
- ❖ Au tradithérapeute Monsieur **ZINCHEM Alexandre** pour m’ avoir proposé la plante ;
- ❖ A mes frères en particulier à Messieurs **SLACK Thierry, NGON Bienvenu, GOUFANI Steve** pour l’aide psychologique qu’ils ont apporté à la réalisation de ce document ;
- ❖ A Madame **LISSOUCK LOBOCK Marie Gaelle** pour son soutien de toutes natures, ses encouragements ainsi que ses prières ;
- ❖ A la famille **BOOTO** pour leur soutien, leur aide, et leurs conseils pour la réalisation de ce travail ;
- ❖ A la famille **MBAMBA** pour leur soutien moral, financier, et leurs conseils pour la réalisation de ce travail ;
- ❖ A tous ceux qui ont, de près ou de loin contribué d’une quelconque façon à l’accomplissement de ce travail.

SOMMAIRE

DEDICACE	xv
REMERCIEMENTS	xvi
SOMMAIRE	xviii
LISTE DES FIGURES	xxii
LISTE DES TABLEAUX	xxvi
LISTE DES ABREVIATIONS	xxix
RESUME	xxxI
ABSTRACT	xxxiii
INTRODUCTION	i
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE	1
I.1- Anatomie et physiologie du système cardiovasculaire.....	4
I.1.1- Le cœur.....	4
I.1.2- Activité électrique du cœur.....	4
I.1.3- Les vaisseaux sanguins.....	7
I.1.4- Circulation sanguine.....	8
I.2- Hypertension artérielle.....	8
I.2.1- Définition et classification.....	8
I.2.2- Les facteurs de risque de l'hypertension artérielle.....	9
I.3- Le pancréas.....	10
I.3.1- Description et physiologie.....	10
I.3.2- Les îlots de Langerhans.....	10
I.4- Généralités sur le diabète.....	13
I.4.1- Définition, prévalence et classification.....	13
I.4.2- Physiopathologie du diabète.....	14

I.4.3- Complications liées au diabète	15
I.5- Stress oxydant.....	15
I.5.1- Généralités	15
I.5.2- Les principaux radicaux libres.....	15
I.5.3- Systèmes antioxydants.....	16
I.6- Relation entre diabète et l’hypertension artérielle	17
I.6.1- Epidémiologie.....	17
I.6.2- Mesure de la Pression artérielle	17
I.6.3- Physiopathologie	18
I.7- Stress oxydant, hypertension et diabète.....	19
I.7.1- La glycation	20
I.7.2- La glycoxydation ou auto-oxydation du glucose.....	20
I.7.3- Voie des polyols	21
I.7.4- Voie de la protéine kinase C.....	22
I.7.5- Voie des hexosamines	22
I.8- Complications liées à la comorbidité hypertension artérielle-Diaète	23
I.8.1- Complications microangiopathiques	24
I.8.2- Complications macroangiopathiques.....	25
I.9-Traitement du diabète et de l’hypertension artérielle	26
I.9.1-Traitement non pharmacologique	26
I.9.2-Traitement pharmacologique	26
I.10- <i>Erythrina senegalensis</i>	28
I.10.1- Systématique.....	28
I.10.2-Description botanique et répartition géographique.....	28
I.10.3- Usages en médecine traditionnelle	29
I.10.4-Travaux scientifiques antérieurs	29

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	32
II.1- Matériel	30
II.1.1- Matériel animal	30
II.1.2- Matériel végétal	30
II.2- Méthodes	30
II.2.1- Protocole d'extraction aqueuse de <i>Erythrina senegalensis</i>	30
II.2.2- Justification des doses	31
II.2.3- Préparation des solutions de travail	31
II.2.4- Activité de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> chez les rats normoglycémiques	37
II.2.5- Effets de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> chez les rats hypertendus diabétiques	40
II.2.6- Analyses biochimiques	51
II.2.7- Analyses histologiques	84
II.2.8- Analyses phytochimie de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i>	87
II.2.9- Evaluation du potentiel antioxydant de l'extrait de <i>Erythrina senegalensis</i>	91
II.2.10- Activité hypoglycémique <i>in vitro</i> de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i>	93
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	102
III.1- Résultats	101
III.1.1- Effets de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> sur quelques paramètres anthropométriques des rats hypertendus diabétiques	101
III.1.2- Effets de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> sur quelques paramètres hémodynamiques	103
III.1.3- Effets de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> sur la glycémie des rats hypertendus diabétiques	107
III.1.4- Effets de <i>E. senegalensis</i> sur quelques paramètres du profil lipidique	118
III.1.5- Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur le statut oxydant avant l'installation des complications	122

III.1.6- Activités de <i>E. senegalensis</i> sur quelques complications des fonctions cardiovasculaire, hépatique et rénale, cérébrale et reproducteur	125
III.1.7.- Exploration de quelques mécanismes d'action de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i>	187
III.2- Discussion	203
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	204
REFERENCES	204
PUBLICATIONS	204

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe longitudinale du cœur humain.....	4
Figure 2 : Système de conduction électrique du cœur	5
Figure 3 : Electrocardiogramme.....	7
Figure 4 : Structure des vaisseaux.....	8
Figure 5 : Modulation de la sécrétion d'insuline	13
Figure 6 : Glycation des protéines	20
Figure 7 : Voies activées par l'hyperglycémie.....	21
Figure 8 : Voie des polyols	22
Figure 9 : Voie des hexosamines	23
Figure 10 : Photographie de <i>Erythrina senegalensis</i> : a (Pied feuillé) et b (tronc).....	29
Figure 11 : Protocole d'extraction aqueuse des écorces de <i>E. senegalensis</i>	31
Figure 12 : Protocole expérimental des tests hypoglycémisants de <i>E. senegalensis</i> sur les rats normoglycémiques.....	39
Figure 13 : Schéma synoptique du protocole expérimental.....	42
Figure 14 : Rat soumis au test d'agrippement.....	44
Figure 15 : Dispositif expérimental pour le test de l'arène ouverte.....	45
Figure 16 : Dispositif expérimental du test au labyrinthe en croix surélevé.....	46
Figure 17 : Photographie d'un animal réalisant le test de la nage forcée.....	48
Figure 18 : Photographie d'un animal réalisant le test de la suspension caudale	48
Figure 19 : Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.....	50
Figure 20 : Courbe d'étalonnage de l'insuline.....	54
Figure 21 : Courbe d'étalonnage de la testostérone.....	70
Figure 22 : Courbe d'étalonnage des protéines.....	73
Figure 23 : Courbe d'étalonnage du GABA.....	77

Figure 24 : Courbe d'étalonnage de la sérotonine	79
Figure 25 : Courbe d'étalonnage de la catalase.	81
Figure 26 : Courbe d'étalonnage des nitrites.	84
Figure 27 : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur la prise alimentaire, la masse de fèces, la prise hydrique et le volume urinaire chez les hypertendus diabétiques.	103
Figure 28 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la glycémie des rats diabétiques hypertendus avant l'installation des complications.	107
Figure 29 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la glycémie pendant le traitement après l'installation des complications.	109
Figure 30 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la concentration du glucose sérique après installation de quelques complications.	110
Figure 31 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la sensibilité à l'insuline avant le traitement et après le traitement	111
Figure 32 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur l'index de sensibilité à l'insuline avant le traitement et après le traitement	112
Figure 33 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la concentration sérique de l'insuline.	113
Figure 34 : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur la structure du pancréas et la superficie des îlots de Langerhans avant l'installation des complications	114
Figure 35 : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur la structure du pancréas et la superficie des îlots de Langerhans après l'installation des complications	116
Figure 36 : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur le pourcentage de variation du gain pondéral.	117
Figure 37 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur quelques paramètres du stress oxydant.	124
Figure 38 : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur l'électrocardiogramme.	126
Figure 39 : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur la durée de la dépolarisation auriculaire et la repolarisation ventriculaire	129
Figure 40 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur l'amplitude des ondes P, QRS et T	130

Figure 41 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur quelques paramètres statut oxydant dans l'aorte et le cœur chez les rats hypertendus diabétiques.....	135
Figure 42 : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur la structure du cœur, de l'aorte et de l'histomorphométrie de l'aorte	137
Figure 43 : Effets de l'extrait de <i>E senegalensis</i> sur les taux urinaires de quelques marqueurs de la fonction rénale.....	148
Figure 44 : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur l'ionogramme urinaire.....	151
Figure 45 : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur le statut oxydant du foie et du rein. ...	158
Figure 46 : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur la structure du foie et du rein	159
Figure 47 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la sensibilité à la chaleur.....	160
Figure 48 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur le temps d'immobilité.	161
Figure 49 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur les temps de nage et d'immobilité.....	162
Figure 50 : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur l'activité locomotrice, exploratoire et sur l'état émotionnel des rats dans l'arène ouverte.	163
Figure 51 : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur le temps passé dans le bras préféré et discriminé dans le labyrinthe en T.....	164
Figure 52 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur le temps d'exploration de l'ancien du nouvel objet et l'indice de reconnaissance durant la phase de rétention. ..	166
Figure 53 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur les taux et activités de quelques marqueurs de la fonction cérébrale.....	168
Figure 54 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur le statut oxydant cérébral.	170
Figure 55 A : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur la structure du cortex, de l'hippocampe.....	172
Figure 55 B : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur le nombre de neurone en CA1 et CA3.	173
Figure 56 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> sur la force musculaire avant et après le traitement	174
Figure 57 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur quelques paramètres de motivation sexuel.....	175

Figure 58 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur quelques paramètres de performance sexuel	176
Tableau LI : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur le poids relatif de quelques organes androgène-dépendant	178
Figure 59 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la numération, la viabilité et la mobilité des spermatozoïdes	180
Figure 60 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur statut oxydant de quelques androgène-dépendants.	184
Figure 61 : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur la structure du testicule, de l'épididyme, de la vésicule séminales et la prostate	186
Figure 62 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> sur le suivi glycémique... ..	187
Figure 63 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale au glucose et l'aire sous la courbe correspondante.	189
Figure 64 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i> sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale au maltose et l'aire sous la courb correspondante.....	190
Figure 65 : Effets de l'extrait de <i>Erythrina senegalensis</i> sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale à l'amidon et l'aire sous la courbe correspondante.....	191
Figure 66 : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur la glycation de l'hémoglobine.	195
Figure 67 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la production du monoxyde d'azote par les macrophages.	197
Figure 68A : Chromatogramme des composés de <i>E Senegalensis</i> par HPLC/MS	199
Figure 68B : Spectres de mase de quelques composés de <i>E. senegalensis</i>	199
Figure 69 : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la viabilité des cellules interstitielles et leurs productions de testostérone <i>in vitro</i>	203

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification de l'hypertension artérielle	9
Tableau II : Protocole de dosage du glucose	52
Tableau III : Protocole d'étalonnage pour le dosage de l'insuline	53
Tableau IV : Protocole de dosage du cholestérol total	54
Tableau V : Protocole de dosage des triglycérides	56
Tableau VI : Protocole de dosage du HDL-Cholestérol	57
Tableau VII : Protocole de dosage de l'ALAT et l'ASAT	58
Tableau VIII : Protocole de dosage de la phosphatase alcaline	59
Tableau IX : Protocole de dosage de l'activité de la γ -glutamyl transférase	60
Tableau X : Protocole de dosage de la bilirubine	60
Tableau XI : Protocole de dosage de l'albumine	61
Tableau XII : Protocole de dosage de la créatinine	62
Tableau XIII : Protocole de dosage de l'acide urique	62
Tableau XIV : Protocole de dosage de l'urée	64
Tableau XV : Protocole de dosage du calcium	65
Tableau XVI : Protocole de dosage du phosphore.....	66
Tableau XVII : Protocole de dosage du magnésium	66
Tableau XVIII : Protocole de dosage du sodium	67
Tableau XIX : Protocole de dosage du potassium	68
Tableau XX : Protocole de dosage du chlore.....	69
Tableau XXI : Protocole d'étalonnage et de dosage de la testostérone sérique	70
Tableau XXII : Protocole de dosage du fructose par la méthode colorimétrique à l'Indole ..	71
Tableau XXIII : Protocole de dosage des protéines totales.....	72
Tableau XXIV : Protocole de dosage de l'acétylcholinestérase.....	73

Tableau XXV : Protocole de dosage de l'acétylcholine	74
Tableau XXVI : Protocole de dosage de la butyrylcholinestérase	75
Tableau XXVII : Protocole de dosage de l'acide gamma aminobutyrique	76
Tableau XXVIII : Protocole de dosage de l'acide gamma aminobutyrique transaminase.....	78
Tableau XXIX : Protocole de dosage de la sérotonine	79
Tableau XXX : Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase	80
Tableau XXXI : Protocole de dosage de la superoxyde dismutase	81
Tableau XXXII : Protocole de dosage du glutathion réduit	82
Tableau XXXIII : Protocole de dosage du malondialdéhyde.....	83
Tableau XXXIV : Protocole de dosage des nitrites	84
Tableau XXXV : Protocole d'une batterie de déparaffinage.....	86
Tableau XXXVI : Etapes de la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine	86
Tableau XXXVII : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque avant l'installation des complications	104
Tableau XXXVIII : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur les pressions artérielles, pulsée et la fréquence cardiaque après l'installation des complications	106
Tableau XXXIX : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur le profil lipidique.....	119
Tableau XL : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>E. senegalensis</i> sur le profil lipidique après installation des complications	121
Tableau XLI : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur la durée de quelques intervalles entre les ondes de l'ECG	128
Tableau XLII : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur le poids relatif du cœur et de l'aorte	131
Tableau XLIII : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur quelques paramètres du profil lipidique cardiaque.....	132
Tableau XLIV : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur le poids relatif du foie, des reins et des surrénales	138

Tableau XLV : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur l'activité de quelques enzymes hépatiques	140
Tableau XLVI : Effets de l'extrait de <i>E senegalensis</i> sur le taux de quelques marqueurs de la fonction hépatique	142
Tableau XLVII : Effets de l'extrait de <i>E senegalensis</i> sur les taux sériques de quelques marqueurs de la fonction rénale	144
Tableau XLVIII : Effets de l'extrait aqueux de <i>E senegalensis</i> sur les taux sériques de quelques ions.....	146
Tableau XLIX : Effets de l'extrait aqueux de <i>E senegalensis</i> sur la glycosurie	153
Tableau L : Effets de l'extrait de <i>E. senegalensis</i> sur la numération formule sanguine.....	155
Tableau LI : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur le poids relatif de quelques organes androgène-dépendant	178
Tableau LII : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur le taux sérique de testostérone, de fructose vésiculaire et de cholestérol testiculaire.....	181
Tableau LIII : Effets de <i>E. Senegalensis</i> sur les activités α -amylase et α -glucosidase <i>in vitro</i>	192
Tableau LIV : Effets de <i>E. senegalensis</i> sur la chélation du glucose	192
Tableau LV : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur l'absorption du glucose par les cellules de levure	194
Tableau LVI : Effets de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> sur la dénaturation de l'albumine et l'inhibition des protéases	196
Tableau LVII : Phytochimie qualitative de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i>	197
Tableau LVIII : Principaux signaux présentés dans les spectres HPLC/MS des composés détectés dans <i>E. senegalensis</i>	200
Tableau LIX : Teneur en fibres de l'extrait aqueux de <i>Erythrina senegalensis</i>	201
Tableau LX : Taux en composé phénoliques, flavonoïdes et concentration de composés pouvant piéger le radical Fe^{2+}	201
Tableau LXI : Activités antioxydante de l'extrait aqueux de <i>E. senegalensis</i> avec les radicaux ABTS et DPPH	202

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- AGE** : “Advanced glycation End-products”
- ALAT** : Alanine Aminotransférase
- ASAT** : Aspartate Aminotransférase
- BPM** : Battement Par Minute
- CMLV** : Cellule Musculaire Lisse Vasculaire
- ECG** : Electrocardiogramme
- EDHF**: “Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor”
- EDRF**: “Endothelium Derived Relaxing Factor”
- ELISA** : “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”
- ERO** : Espèces Réactives de l’Oxygène
- ESH** : “European Society of Hypertension”
- FC** : Fréquence Cardiaque
- FID** : Fédération Internationale du Diabète
- HDL**: “High Density Lipoprotein”
- HE**: Hématoxyline-Eosine
- HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale
- HTA** : Hypertension Artérielle
- IECA** : Inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine
- K_{ITT}** : “Insulin Tolerance Test Indice ”
- LDL** : “Low Density Lipoprotein”
- MCV** : Maladie Cardiovasculaire
- MTA** : Médicament Traditionnel Amélioré
- NO** : “Nitrite Oxyde”

NOS : “Nitrite Oxyde Synthase”

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PKC : Protéine Kinase C

PLC : Phospholipase C

RESUME

L'hypertension artérielle et le diabète sont fréquemment liés dans la population en générale. Ces pathologies représentent des facteurs majeurs de risque des complications micro et macroangiopathiques. Leur prise en charge repose sur des mesures hygiéno-diététiques et une polythérapie difficile à observer. Grâce aux nombreux métabolites bioactifs qu'elles contiennent, les plantes médicinales ont démontré leur potentiel dans le traitement de diverses pathologies chroniques. Le but de cette thèse a été d'évaluer l'activité antihypertensive et antidiabétique de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) sur un modèle de comorbidité. Pour l'étude *in vivo*, l'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg a été administré aux rats normoglycémiques. Le suivi glycémique et le test d'hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO) au glucose, au maltose et à l'amidon ont été effectués. Les rats normaux ont été rendus hypertendus par administration orale, quotidienne et pendant 42 jours, du sucrose 15 % suivie de l'alcool 40° aux doses respectives de 1,5 g/kg et de 5 g/kg. Les rats hypertendus ont été rendus diabétiques par injection unique, intraveineuse d'une solution de streptozotocine (STZ) à la dose de 35 mg/kg. Deux semaines après, les animaux ayant des glycémies supérieures ou égales à 126 mg/kg ont été considérés comme hypertendus diabétiques et divisés en deux lots, dont un (premier) qui a été traité directement pendant quatre semaines et l'autre lot (deuxième) continuant de recevoir la solution de sucrose de l'alcool, a été laissé sans traitement pour installation des complications. Le premier lot constitué de 4 groupes de 5 rats dont un groupe hypertendu diabétique (THD) recevant de l'eau distillée à 10 mL/kg, un témoin positif (TMN) recevant la metformine (200 mg/kg) et la nifédipine (10 mg/kg), et deux groupes tests recevant l'extrait aux doses respectives de 100 et 200 mg/kg, un groupe constitué de rats normaux (TN) recevant de l'eau distillée 10 mL/kg a été ajouté. Deux semaines (2) après, les rats du deuxième lot ont été répartis en 5 groupes de 5 animaux chacun dont un groupe THD (recevant de l'eau distillée à 10 mL/kg), TMN (recevant la metformine et la nifédipine à 200 et 10 mg/kg, respectivement), et trois groupes recevant l'extrait aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg, un groupe constitué de rats normaux (TN recevant de l'eau distillée à 10 mL/kg) a été ajouté. Pendant chaque période expérimentale, les glycémies ont été mesurées à la fin de chaque semaine et les urines collectées. Les tests comportementaux ont été également fait avant et après le traitement chez les rats du deuxième lot. A la fin de chaque période expérimentale, la glycémie et quelques paramètres hémodynamiques ont été évalués. Les animaux ont été sacrifiés, le sang a été centrifugé et le surnageant a été recueilli pour le dosage de quelques paramètres biochimiques sériques. Les organes telles que le pancréas, l'aorte, le cœur, le foie, les reins, les

testicule, l'épididyme, la prostate, la vésicule séminale et le cerveau ont été prélevés et pesés. La queue de l'épididyme a servi pour la réalisation du spermogramme. Une partie de chaque organe a été homogénéisé dans un tampon spécifique pour le dosage de quelques paramètres tissulaires et l'autre partie a été fixée dans le formol 4 % pour les analyses histologiques ultérieures. *In vitro*, les tests de l'activité hypoglycémiant (chélation du glucose, absorption du glucose par la levure de bière) et antioxydante (chélation du Fe^{3+} , inhibition des radicaux ABTS et DPPH) ont été effectués. Une phytochimie qualitative et quantitative de l'extrait de *E. senegalensis* a été effectuée. Chez les rats normoglycémiques, l'extrait de *E. senegalensis* a inhibé le pic d'hyperglycémie et accéléré la baisse de la glycémie lors du suivi glycémique et du test de l'HGPO. La comorbidité hypertension artérielle et diabète a induit une augmentation significative de la pression artérielle, de la glycémie, une augmentation de l'activité des transaminases, des taux de cholestérol total, de triglycérides, de bilirubine, de la créatinine, d'acide urique, et d'urée. Une diminution significative des taux d'insuline, de fructose, de testostérone ; de la qualité et du nombre des spermatozoïdes a été également observée. L'extrait a baissé de manière significative la pression artérielle, et la glycémie. L'extrait aux différentes doses a amélioré le profil lipidique, l'activité des transaminases, le taux de bilirubine, de créatinine, d'acide urique, d'urée, des ions calcium, sodium, magnésium, potassium, phosphore et chlore, d'insuline, de testostérone, de fructose, la motivation et performance sexuelle. Le spermogramme a révélé une augmentation significative du nombre, de la viabilité et de la mobilité des spermatozoïdes. *E. senegalensis* a également amélioré l'état anxieux, dépressif et régulé le métabolisme de quelques neurotransmetteurs. L'extrait a maintenu le statut oxydant et l'intégrité structurale du cœur, de l'aorte, du foie, des reins, du cerveau, les organes androgène-dépendants proche de celui des témoins normaux. *In vitro*, *E. senegalensis* a entraîné une stimulation de l'absorption du glucose par la levure, la chélation du glucose, l'inhibition de la glycation de l'hémoglobine, de l'activité de l'alpha-amylase et l'alpha-glucosidase. L'extrait a inhibé la dénaturation des protéines, l'activité des protéinases, les radicaux ABTS et DPPH. L'analyse phytochimique a révélé la présence de plusieurs classes de composés avec une abondance des polyphénols. Ces résultats montrent que l'extrait aqueux de *E. senegalensis* par ses propriétés antihypertensive et antidiabétique serait capable de prévenir et d'améliorer les complications chez les rats hypertendus diabétiques. Ces propriétés justifieraient au moins en partie, son utilisation empirique dans le traitement de l'hypertension artérielle et du diabète.

Mots clés : Rats, hypertension artérielle, diabète, complications, *Erythrina senegalensis*, antioxydant, hypoglycémie.

ABSTRACT

Hypertension and diabetes are frequently linked in the general population. These conditions are major risk factors for micro and macroangiopathic complications. Their management is based on hygienic and dietary measures and a combination of therapies that are difficult to comply with. Thanks to the many bioactive metabolites they contain, medicinal plants have demonstrated their potential in the treatment of various chronic pathologies. The aim of this thesis was to evaluate the antihypertensive and antidiabetic activity of the aqueous extract of the trunk bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in a comorbidity model. For the *in vivo* study, aqueous extract of *E. senegalensis* at doses of 50, 100 and 300 mg/kg was administered to normoglycaemic rats. Blood glucose monitoring and oral glucose tolerance test (OGTT) to glucose, maltose and starch were performed. Normal rats were made hypertensive by daily oral administration, for 42 days, of 15% sucrose followed by 40° alcohol at doses of 1.5 g/kg and 5 g/kg respectively. Hypertensive rats were made diabetic by a single intravenous injection of streptozotocin (STZ) solution at a dose of 35 mg/kg. Two weeks later, the animals with blood glucose levels greater than or equal to 126 mg/kg were considered to be diabetic hypertensives and divided into two batches, one of which (the first) was treated directly for four weeks and the other batch (the second), which continued to receive the alcohol sucrose solution, was left untreated to set up complications. The first batch consisted of 4 groups of 5 rats, including a diabetic hypertensive group (THD) receiving distilled water at 10 mL/kg, a positive control (TMN) receiving metformin (200 mg/kg) and nifedipine (10 mg/kg), and two test groups receiving the extract at doses of 100 and 200 mg/kg respectively. A group of normal rats (TN) receiving distilled water at 10 mL/kg was added. Two weeks (2) later, the rats of the second batch were divided into 5 groups of 5 animals each, including a THD group (receiving distilled water at 10 mL/kg), TMN (receiving metformin and nifedipine at 200 and 10 mg/kg, respectively), and three groups receiving the extract at doses of 50, 100 and 300 mg/kg respectively. A group of normal rats (TN receiving distilled water at 10 mL/kg) was added. During each experimental period, blood glucose levels were measured at the end of each week and urine was collected. Behavioural tests were also carried out before and after treatment in the second batch of rats. At the end of each experimental period, blood glucose levels and some haemodynamic parameters were assessed. The animals were sacrificed, the blood centrifuged and the supernatant collected for the determination of some serum biochemical parameters. Organs such as the pancreas, aorta, heart, liver, kidney, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle and brain were removed and weighed. The tail of the epididymis was used for the spermogram. Part of each organ was

homogenised in a specific buffer for the determination of some tissue parameters and the other part was fixed in 4% formalin for subsequent histological analysis. *In vitro* tests were carried out for hypoglycaemic activity (glucose chelation, glucose absorption by brewer's yeast) and antioxidant activity (Fe³⁺ chelation, inhibition of ABTS and DPPH radicals). Qualitative and quantitative phytochemistry of the *E. senegalensis* extract was carried out. In normoglycaemic rats, *E. senegalensis* extract inhibited the hyperglycaemic peak and accelerated the fall in blood glucose levels during blood glucose monitoring and the OGTT test. Co-morbidity of arterial hypertension and diabetes led to a significant increase in blood pressure, blood sugar levels, transaminase activity, total cholesterol, triglycerides, bilirubin, creatinine, uric acid and urea. There was also a significant reduction in insulin, fructose and testosterone levels, as well as in sperm quality and number. The extract significantly lowered blood pressure and blood sugar levels. At different doses, the extract improved the lipid profile, transaminase activity, bilirubin, creatinine, uric acid, urea, calcium, sodium, magnesium, potassium, phosphorus and chlorine ions, insulin, testosterone, fructose, motivation and sexual performance. The spermogram revealed a significant increase in sperm count, viability and mobility. *E. senegalensis* also improved anxiety and depression and regulated the metabolism of certain neurotransmitters. The extract maintained the oxidative status and structural integrity of the heart, aorta, liver, kidneys, brain androgen-dependent organs close to that of normal controls. *In vitro*, *E. senegalensis* stimulated glucose uptake by yeast, chelated glucose, inhibited haemoglobin glycation and alpha-amylase and alpha-glucosidase activity. The extract inhibited protein denaturation, proteinase activity, ABTS and DPPH radicals. Phytochemical analysis revealed the presence of several classes of compounds, with an abundance of polyphenols. These results show that the antihypertensive and antidiabetic properties of the aqueous extract of *E. senegalensis* are capable of preventing and improving complications in hypertensive diabetic rats. These properties would justify, at least in part, its empirical use in the treatment of arterial hypertension and diabetes.

Key words : Rats, arterial hypertension, diabetes, complications, *Erythrina senegalensis*, antioxidant, hypoglycaemia.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique qui se caractérise par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline (Odeyemi et Dewar, 2020). Elle est l'une des endocrinopathies graves menaçant, d'une manière croissante la santé publique dans le monde (Kebièche *et al.*, 2011). L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à 422 millions, les individus affectés en 2014 (Khan *et al.*, 2018), et ce nombre pourrait atteindre 640 millions de personnes en 2040 (Alema *et al.*, 2020). Cette pathologie est le plus souvent accompagnée de plusieurs anomalies telle qu'une dyslipidémie ainsi qu'une altération des fonctions hépatique et rénale. Ces anomalies représentent un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (HTA) (Maahs *et al.*, 2011).

L'hypertension artérielle (HTA) est définie comme une élévation anormale et de façon permanente de la pression artérielle, soit des pressions artérielles systolique et diastolique supérieures ou égales à 140 et 90 mmHg, respectivement. Elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur, responsable d'une grande morbi-mortalité (Faden *et al.*, 2013). La combinaison des facteurs de risque traditionnels tels que la dyslipidémie, l'hyperglycémie, et l'hypertension artérielle, expliquent en partie l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (MCV) chez les sujets diabétiques (Saleh *et al.*, 2012). La consommation chronique de sucrose et d'alcool est associée à des dysfonctions cardiovasculaires (remodelage vasculaire) et à l'hypertension artérielle. Cette intoxication peut être à l'origine d'un désordre métabolique mettant en jeu la vie du patient (Resstel *et al.*, 2006).

Le plus souvent associée au DT2 dans le cadre du syndrome métabolique et moins fréquente dans le diabète de type 1, l'HTA survient généralement après le développement d'une insuffisance rénale. Les données multicentriques récentes rapportent une prévalence de l'HTA allant jusqu'à 77 à 81 % au cours du DT2 en Afrique (Ongola, 2016). Au Cameroun, l'HTA est associée au DT2 dans 65 % des cas diagnostiqués (Tankeu *et al.*, 2017). Ces deux pathologies, associées dans 80 % des cas, sont plus fréquentes particulièrement chez les personnes âgées, avec un pic situé entre 66 et 69 ans (Ben-Hamouda-Chihaoui *et al.*, 2011). A long terme, l'hypertension artérielle et le diabète sont susceptibles d'engendrer des complications telles que les micro-angiopathies et les macro-angiopathies dont les facteurs de risque majeur sont l'hyperglycémie chronique, l'insulinorésistance et le stress oxydant (Khan *et al.*, 2018).

La comorbidité à l'HTA et au DT2 aggrave la rigidité artérielle via des dysfonctions endothéliales entraînant des risques de maladies rénales et cardiovasculaires. L'hyperglycémie observée au cours du diabète favorise la glycation des protéines, la thrombose et

l'athérosclérose (Dhanya et Jayamurthy, 2020). La dysfonction endothéliale liée à l'HTA provoquée par l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie est présente au niveau de l'aorte et des artères de résistances chez les patients et les rats hypertendus (Khan *et al.*, 2018). La prévalence de la coronaropathie, de la neuropathie ou de la rétinopathie est deux fois plus élevée chez les patients hypertendus diabétiques par rapport à ceux n'ayant que le diabète (Katsumori *et al.*, 1995). L'association HTA-Diabète est responsable d'une majoration du risque cardiovasculaires et des atteintes dégénératives (Chen *et al.*, 2020). Les complications tels que l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les micro et macro-angiopathies, les maladies dégénératives contribuent de manière significative à la morbi-mortalité des patients hypertendus diabétiques (Khan *et al.*, 2018). Ainsi, le contrôle de la pression artérielle et de la glycémie est d'une importance capitale. En effet, les patients hypertendus diabétiques sont souvent multitarrés ; ce qui oblige des prescriptions thérapeutiques complexes les rendant difficiles à observer, sans compter les multiples effets secondaires liés à cette polymédication (Orgah *et al.*, 2020).

Toutes ces observations sus-cité es, ont amené l'OMS à recommander de poursuivre des investigations sur les effets des plantes utilisées en médecine traditionnelle (OMS, 2013). De nombreux laboratoires de recherches à l'exemple du laboratoire de Physiologie Animale de l'université de Yaoundé I ont axé leurs travaux sur l'évaluation de l'action pharmacologique des plantes médicinales en vue de leurs utilisations et leurs valorisations. Plusieurs plantes ayant des propriétés antihypertensives et/ou antidiabétiques ont déjà été mises en évidence parmi lesquelles, *Allanblackia floribunda oliv* (Bilanda *et al.*, 2010), *Jateorhiza macrantha* (Aboubakar *et al.*, 2012), *Persea americana* (Dzeufiet *et al.*, 2014), *Bidens pilosa* (Dimo *et al.*, 2001 ; Bilanda *et al.*, 2017).

Connu sous le nom d'arbre corail en français, ou « Biabak » en Bafia (Centre-Cameroun) et appartenant à la famille des Fabaceae, *Erythrina senegalensis* qui fait l'objet de notre étude est un arbre aux écorces épineuses, disséminé en savanes soudaniennes et soudano-guinéennes. En médecine traditionnelle, *E. senegalensis* est utilisé dans le traitement de diverses pathologies parmi lesquelles l'hypertension artérielle et le diabète. Plusieurs études ont déjà été menées sur les écorces du tronc de *E. senegalensis*, c'est le cas des effets antimicrobiens (Koné *et al.*, 2004), antiplasmodial, analgésique, anti-inflammatoire (Saidu *et al.*, 2000), hepatoprotecteurs et antioxydants (Njajou *et al.*, 2010). Les études de toxicité aiguë et subchronique n'ont montré aucuns signes de toxicité (Atsamo *et al.*, 2011). Son extrait méthanolique a également été montré les effets cardioprotecteurs et antioxydants (Atsamo *et al.*, 2013). A notre connaissance

aucune étude n'a été faite sur un modèle associant l'hypertension artérielle, le diabète de type 2.

Objectif principal : Propriétés thérapeutique de l'extrait aqueux des écorces de *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) sur un modèle de comorbidité hypertension artérielle-diabète et quelques complications.

Objectifs spécifiques : Plus spécifiquement il s'est agi de déterminer les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur :

1. La glycémie et quelques paramètres hémodynamiques, le profil lipidique et le statut oxydant des rats hypertendus diabétiques ;
2. Quelques atteintes des fonctions hépatique et rénale, cardiovasculaire, cérébrale et de reproduction des rats hypertendus diabétiques ;
3. Explorer quelques mécanismes d'action.

CHAPITRE I :
REVUE DE LA LITTÉRATURE

I.1- Anatomie et physiologie du système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire (SCV) est composé du cœur et d'un réseau de vaisseaux à travers lequel circule le sang ou la lymphe. La circulation sanguine est composée de deux réseaux : le réseau artériel qui transporte le sang du cœur vers les tissus et le réseau veineux qui transporte le sang des tissus vers le cœur (Marieb et Hoehn, 2016).

I.1.1- Le cœur

Il est formé de 2 oreillettes qui reçoivent le sang arrivant au cœur à travers les veines. A celles-ci font suite 2 ventricules qui propulsent le sang hors du cœur à travers les artères (Figure 1). Le cœur est un muscle creux à contraction rythmique dont la fonction est d'assurer la progression du sang à l'intérieur des vaisseaux (Marieb et Hoehn, 2016).

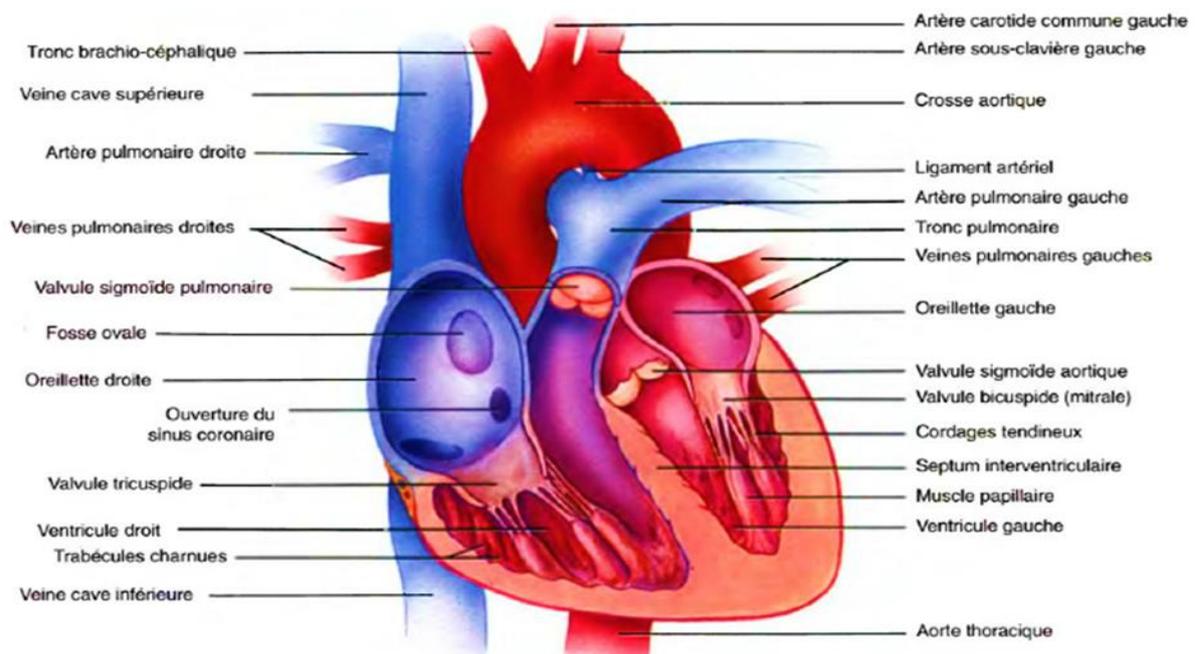


Figure 1 : Coupe longitudinale du cœur humain (Marieb et Hoehn, 2016).

I.1.2- Activité électrique du cœur

Chaque battement cardiaque est constitué d'un enchaînement d'évènements mécaniques engendrés par des phénomènes bioélectriques et ce processus est couramment cité sous le nom de révolution cardiaque. Le courant électrique prend naissance dans le nœud sinusal («pacemaker» naturel du cœur faisant 1cm de diamètre) situé au niveau supérieur de l'oreillette droite comme indiqué sur la Figure 2. Le courant se propage dans les oreillettes et converge vers le nœud auriculo-ventriculaire qui sépare les oreillettes des ventricules. Le signal électrique progresse ensuite dans les deux ventricules jusqu'à ce qu'il atteigne la base des ventricules, pour ensuite remonter par le faisceau de His (Marieb et Hoehn, 2016).

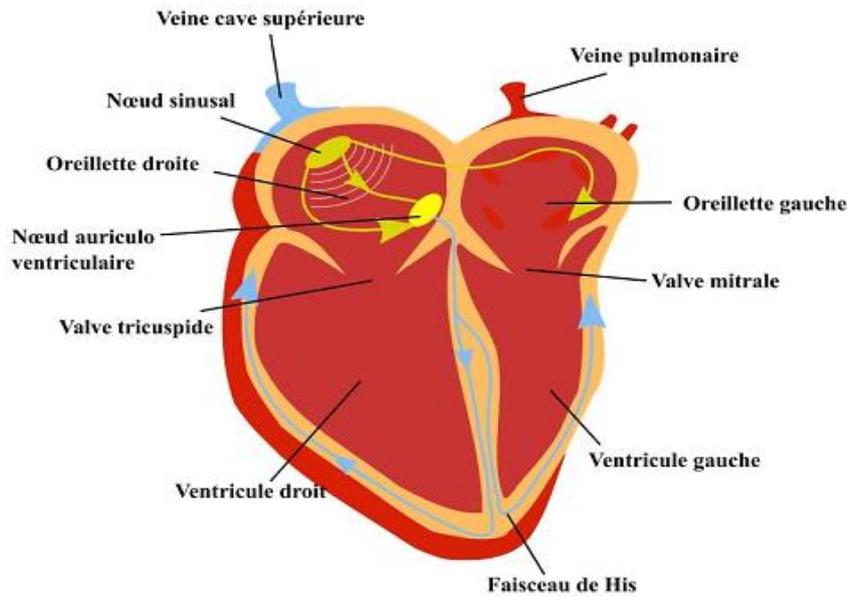


Figure 2 : Système de conduction électrique du cœur (Khaddoumi, 2005).

Au moment où ce courant traverse les ventricules, il provoque la contraction de ces derniers. Les cellules du cœur subissent alors des échanges ioniques dus à des modifications de perméabilité membranaires, ces modifications correspondant aux variations de potentiel observables pendant un cycle cardiaque (Cabasson, 2008). Les ions intervenant dans ces échanges membranaires sont les ions de chlorure (Cl^-), sodium (Na^+), calcium (Ca^{2+}) et potassium (K^+). Au repos cellulaire, les concentrations ioniques intra et extracellulaire présentent un potentiel de l'ordre de 80 à 90 mV appelé potentiel de repos (l'intérieur de la membrane cellulaire étant chargé négativement par rapport à l'extérieur de cette même membrane) (Meziane, 2012).

Lorsqu'une impulsion électrique traverse des cellules excitables, l'intérieur de la membrane se charge positivement à cause des variations de perméabilité ce qui engendre une dépolarisation (contraction) cellulaire, suivi par une repolarisation (décontraction). Ainsi, les cellules cardiaques possèdent deux propriétés : la contractilité et l'excitabilité, ces deux propriétés reflétant respectivement la capacité d'une cellule à se contracter et à réagir à une stimulation extérieure et dépendant de la localisation des cellules dans le cœur. Enfin, le nœud sinusal qui joue le rôle de « pacemaker » naturel, est constitué d'un ensemble de cellules capable de maintenir de façon totalement autonome des contractions pouvant atteindre un rythme allant jusqu'à 100 battements. Toutefois, la fréquence cardiaque peut aller au-delà et ce, grâce au système nerveux autonome qui joue un rôle primordial dans la régularisation des différentes fonctions de l'organisme (cardiovasculaire, digestive, ...) (Meziane, 2012).

L'électrocardiogramme (ECG) consiste à mesurer directement le signal électrique lié aux variations du potentiel électrique généré par les cellules cardiaques. La mesure de ce signal électrique se fait par l'intermédiaire d'électrodes placées directement sur la peau et généralement au niveau de la cage thoracique. Ces électrodes, qui sont bien sûr connectées à un dispositif d'acquisition adéquat, permettent de mesurer le potentiel électrique généré par le cœur qui se propage dans le corps, jusqu'au derme notamment (Khaddoumi, 2005). Le signal mesuré est ensuite retranscrit sur un graphe où il est possible de visualiser le comportement électrique des différentes parties du cœur. Ainsi, sur un tracé ECG, plusieurs formes d'ondes typiques sont observables et comportent chacune des informations particulières relatives au fonctionnement du cœur (Khaddoumi, 2005).

La première onde retrouvée sur un tracé ECG est l'onde P correspondant à la dépolarisation des oreillettes. Cette onde est toujours positive dans toutes les dérivations à l'exception de la dérivation aVR où elle est négative. L'influx atteint ensuite le nœud auriculo ventriculaire (NAV). L'intervalle PR reflète le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Puis l'influx atteint le faisceau de His permettant la dépolarisation septale et des deux ventricules. La dépolarisation du septum une première déflexion positive appelée onde R ou négative appelée onde Q. Puis la dépolarisation se fait selon un vecteur en direction apicale, pariétale ventriculaire gauche, basale vers l'arrière et en haut donnant le complexe QRS. L'intervalle QT correspond au temps de dépolarisation et de repolarisation ventriculaires. Le segment ST quant à lui correspond à la dépolarisation totale des cellules ventriculaires, il est normalement isométrique. Enfin l'onde T qui illustre l'hétérogénéité de la repolarisation qui existe au sein de la paroi du ventricule. Sur certains tracés ECG, une onde U, d'origine discutée peut être observée, apparaît après l'onde T et est faible en amplitude (Figure 3) (Taboulet, 2010 ; Meziane, 2012).

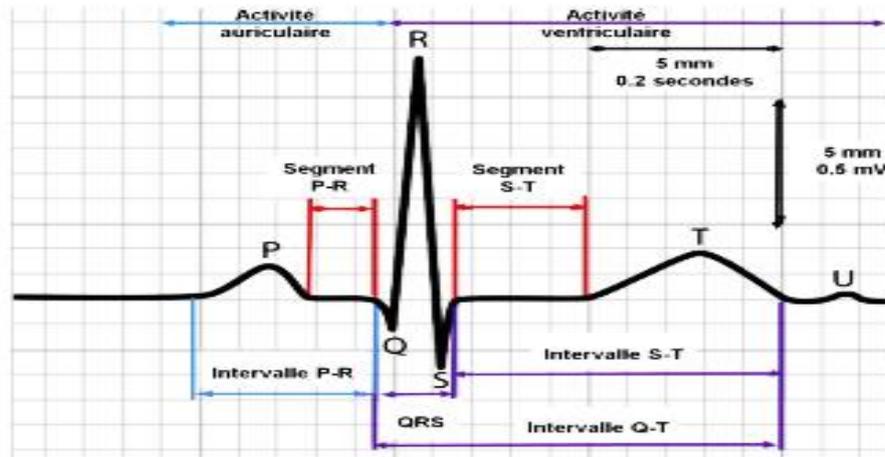


Figure 3 : Electrocardiogram (Meziane, 2012).

I.1.3- Les vaisseaux sanguins

Les vaisseaux sanguins se divisent en trois grandes catégories : les artères, les veines et les capillaires (Figure 4). A l'exception des capillaires qui sont constitués d'une monocouche d'endothélium entourée d'une membrane basale, la coupe transversale des vaisseaux permet d'observer trois tuniques dont l'importance relative varie suivant le type de vaisseaux (Marieb et Hoehn, 2016). De l'intérieur vers l'extérieur on a :

- ❖ Une tunique interne appelée intima : elle est constituée d'un endothélium limitant la lumière vasculaire et reposant sur une couche sous endothéliale de soutien,
- ❖ Une tunique moyenne appelée média : c'est la couche la plus développée dans la plupart des vaisseaux, on y distingue des fibres musculaires lisses, des fibres élastiques et des fibres collagènes,
- ❖ Une tunique externe appelée adventice : elle reçoit des terminaisons nerveuses contrôlant la vasomotricité et des petits vaisseaux qui irriguent la paroi.

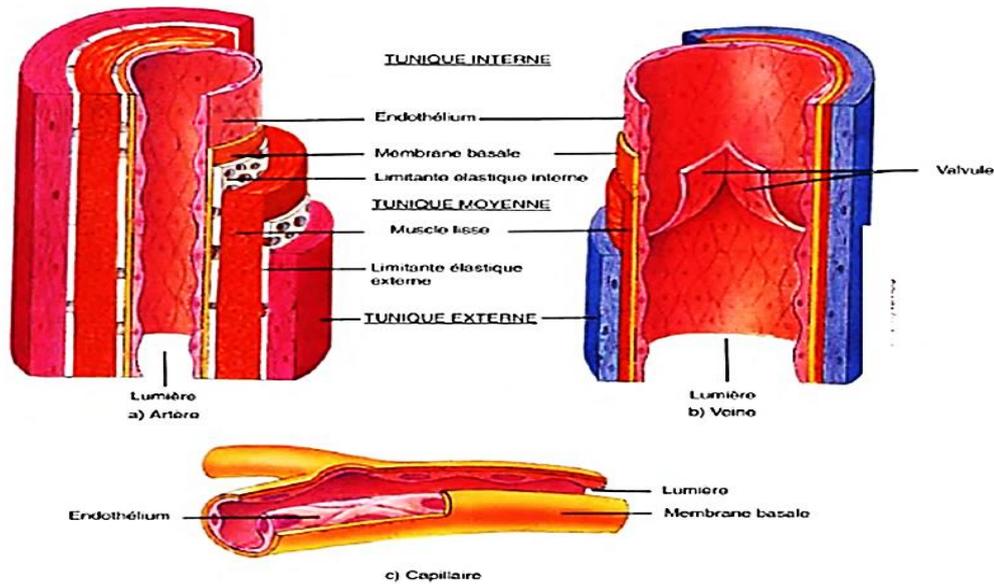


Figure 4 : Structure des vaisseaux (Marieb et Hoehn, 2016).

I.1.4- Circulation sanguine

Le système circulatoire artériel est composé d'une circulation systémique et d'une circulation pulmonaire. La circulation systémique a pour rôle d'approvisionner les différents organes en oxygène et en nutriments, alors que la circulation pulmonaire assure la réoxygénation du sang et l'élimination du CO₂ par les poumons. Lors d'une contraction cardiaque, le ventricule gauche propulse le sang dans l'aorte qui le redistribue dans les différents artères et organes subséquents (Aird, 2011). La pression sanguine dans les artères ou tension artérielle représente la force qu'exerce le sang sur la paroi des artères. Elle dépend du débit cardiaque, du volume sanguin et de la contractilité des petites artères et des artérioles. Elle est régulée par de nombreux facteurs d'ordre hémodynamique, neuroendocrinien, cellulaire, moléculaire ou relatifs à la structure vasculaire. Un défaut de régulation de la pression artérielle pourrait aboutir à une l'hypertension artérielle (HTA) (Marieb et Hoehn, 2016).

I.2- Hypertension artérielle

I.2.1- Définition et classification

L'hypertension artérielle (HTA) est une pathologie cardiovasculaire caractérisée par une élévation anormale, permanente et persistante de la pression artérielle. Elle est caractérisée par une pression systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg (Marieb et Hoehn, 2016). L'HTA touche 26,40 % de la population mondiale adulte. Ce chiffre pourrait augmenter à 29,20 % d'ici 2025 et amener le nombre d'hypertendus sur terre à 1,56 milliards personnes. Elle serait responsable de près de

8 millions de décès par an (Sow *et al.*, 2020). Selon le type, l'HTA peut être classifiée comme décrit dans le tableau I (Muggli et Martina, 2009).

Tableau I : Classification de l'hypertension artérielle (adultes > 18 ans)

Catégorie	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Préhypertension	130–139	85–89
HTA systolique	≥ 140	< 90
HTA diastolique	< 130	≥ 90
HTA systolo-diastolique	≥ 140	≥ 90

PAS, PAD : Pression Artérielle Systolique et Diastolique.

En fonction de son étiologie, on distingue :

❖ L'hypertension artérielle essentielle

L'hypertension artérielle est dite essentielle lorsqu'on ne connaît aucune cause précise. Elle représente 95 % des cas d'HTA. En Afrique subsaharienne, les taux de prévalence évalués selon les populations varient entre 2,5 et 25 %. Sa prévalence augmente avec l'âge, atteignant plus de 50 % chez les sujets âgés de 60 ans (Perret-Guillaume *et al.*, 2006). Les causes peuvent être innées (liés aux facteurs génétiques) et/ou liés à l'hygiène de vie au premier rang desquels la consommation sodée et la prise de poids (Marieb et Hoehn, 2016) ;

❖ L'hypertension artérielle secondaire

Ce type concerne 5 % des sujets ayant une hypertension artérielle. Dans ce cas, une cause unique et curable peut être retrouvée. Cette cause peut être d'origine surrénalienne (phéochromocytome, hyperaldostéronisme primaire, syndrome de cushing), rénale (HTA sévère ou réfractaire, augmentation de la créatinine plasmatique sous inhibiteur de l'enzyme de conversion d'angiotensine ou antagonistes de l'angiotensine II) ou toxique (vasoconstricteurs nasaux, hypercorticisme iatrogène) (Marieb et Hoehn, 2016).

I.2.2- Les facteurs de risque de l'hypertension artérielle

La cause précise de l'hypertension artérielle est inconnue. Cette pathologie est favorisée par plusieurs facteurs liés au mode de vie occidentale : tabagisme, sédentarité, stress, consommation excessive de sel, de graisse et d'alcool. Les hommes et les personnes âgées de plus de 45 ans qui ont des antécédents familiaux sont aussi plus susceptibles de développer la maladie (Muggli et Martina, 2009 ; Tanaka et Itoh, 2019).

I.3- Le pancréas

I.3.1- Description et physiologie

Le pancréas est un organe situé dans la cavité abdominale en position rétro péritonéale. Sur le plan anatomique, il est composé de droite à gauche de quatre parties : La tête (partie la plus large et située dans le cadre duodénal) ; l'isthme ou le col (qui sépare la tête du corps) ; le corps oblique vers le haut, la gauche et l'arrière et la queue (qui se prolonge dans la même direction que le corps jusqu'à la rate) (Bilous et Donnelly, 2014). Le pancréas possède deux parties fonctionnelles distinctes : la partie exocrine qui participe à la digestion en produisant le suc pancréatique et la partie endocrine qui produit des hormones impliquées notamment dans le métabolisme glucidique (Wierup *et al.*, 2002).

Le pancréas exocrine représente 98 % du poids total du pancréas. Il est composé de cellules acineuses formant des acini, responsables de la production du suc pancréatique. Ce liquide biologique composé de bicarbonates et d'enzymes (protéolytiques, lipolytiques et glycolytiques) est déversé par le canal pancréatique dans le duodénum où il joue un rôle dans la digestion (Wierup *et al.*, 2002).

Le pancréas endocrine constitue 2 % du poids total du pancréas. Il est impliqué dans la synthèse et la libération d'hormones régulatrices de l'homéostasie glucidique. L'activité endocrine est médiée par les cellules des îlots de Langerhans (Wierup *et al.*, 2002).

I.3.2- Les îlots de Langerhans

Les îlots de Langerhans sont des amas de cellules endocrines dispersés dans la partie exocrine. Ils sont composés principalement de quatre types cellulaires (Bilous et Donnelly, 2014) : La distribution et l'abondance de chaque type cellulaire est variable en fonction des espèces (Steiner *et al.*, 2010). Chez le rat et la souris, les cellules β qui secrètent l'insuline, représentent 60 à 80 % de la masse insulaire et se trouvent au cœur de l'îlot. Les cellules α (15 à 20 %) qui secrètent le glucagon, les cellules δ (moins de 10 %) et les cellules PP (moins de 1 %) sont situées à la périphérie. A la différence des rongeurs, tous les types cellulaires sont présents à la fois au centre et au pourtour de l'îlot. D'autres cellules nommées cellules ϵ et sécrétant la ghréline ont été décrites plus tardivement (Ionescu-Tirgoviste *et al.*, 2015). Les îlots de Langerhans sont richement vascularisés et reçoivent au moins 10 % du flux sanguin irriguant le pancréas. Les vaisseaux pénètrent au cœur des îlots et permettent aux hormones sécrétées d'avoir un effet paracrine et endocrine. Les îlots sont aussi innervés par les fibres du système sympathique et parasympathique pouvant ainsi contrôler la fonctionnalité des cellules (Brissova *et al.*, 2005).

I.3.2.1- Structure et biosynthèse de l'insuline

L'insuline est un peptide de 51 acides aminés dont le poids moléculaire est de 5,8 kDa. Elle est composée de deux chaînes : la chaîne A de 21 acides aminés et la chaîne B de 30 acides aminés. Ces chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures. Un troisième pont est présent sur la chaîne A. Le gène de l'insuline code pour un précurseur de 110 acides aminés : la pré-pro-insuline de 11,5 kDa. Celle-ci comporte une partie N-terminale majoritairement hydrophobe qui interagit avec un complexe ; Signal Recognition Particle (SRP) ayant pour rôle de faciliter le passage de la pré-pro-insuline dans la lumière du réticulum endoplasmique dans laquelle subit des étapes de maturation (Dimitriadis *et al.*, 2011).

Des enzymes protéolytiques clivent la séquence du signal, formant ainsi la pro-insuline constituée des chaînes A et B de l'insuline et reliées entre elles par le peptide C. La pro-insuline est ensuite transportée dans l'appareil de Golgi où elle entre dans des vésicules de sécrétion immatures. Elle y sera clivée pour libérer le peptide C. Les vésicules deviennent ensuite des vésicules matures lisses. L'insuline présente dans ces granules forme des cristaux (structure hexamérique) constitués de six monomères d'insuline reliés au centre par deux atomes de zinc (Li, 2014).

I.3.2.2- Action de l'insuline

L'insuline est l'hormone qui régule le stockage des nutriments dans le foie, le muscle et le tissu adipeux. Elle agit sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines à travers l'activation du récepteur de l'insuline. Ce récepteur membranaire à activité tyrosine kinase est composé de deux sous-unités α et de deux sous-unités β . Lorsqu'il est activé, il phosphoryle et recrute différents substrats protéiques de la famille des Insulin Receptor Substrate (IRS). Leur phosphorylation s'effectue sur les résidus tyrosine et favorise l'activation de deux voies de signalisation principales :

- La voie de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3 kinase) /Akt qui joue un rôle essentiel dans les actions métaboliques de l'insuline et dans le transport d'ions,
- La voie Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) qui est essentiellement impliquée dans la différenciation et la prolifération cellulaire (Dimitriadis *et al.*, 2011).
- ❖ Au niveau du métabolisme du glucose, son action hypoglycémiant fait intervenir différents mécanismes : Elle augmente l'entrée du glucose à l'intérieur des cellules musculaires et des adipocytes en stimulant la translocation de son transporteur GLUT-4 à la membrane plasmique, elle diminue la glycolyse dans le muscle squelettique et le tissu adipeux en stimulant

l'activité de l'hexokinase et de la 6-phosphofruktokinase, elle favorise le stockage du glucose en stimulant la synthèse de glycogène (glycogénogenèse) dans le muscle, le tissu adipeux et le foie. Au niveau du foie, elle inhibe la dégradation du glycogène (glycogénolyse) et la formation de glucose à partir de résidus non glucidiques comme les acides aminés ou le glycérol (néoglucogenèse) (Dimitriadis *et al.*, 2011).

❖ Au niveau du métabolisme des lipides, l'insuline favorise le stockage des graisses via plusieurs mécanismes : Elle inhibe la lipolyse dans le tissu adipeux et diminue par conséquent le taux d'acides gras libres circulants. Elle diminue le taux de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) impliquées dans le transport des lipides du foie vers d'autres tissus. Elle diminue également l'oxydation des acides gras dans les cellules musculaires et les hépatocytes et stimule la synthèse de cholestérol hépatique (Dimitriadis *et al.*, 2011).

❖ Au niveau du métabolisme des protéines, l'insuline agit à différents niveaux : Elle favorise le transport de certains acides aminés dans les tissus, augmente la synthèse de protéines dans le muscle, le tissu adipeux et le foie, elle diminue la dégradation des protéines au niveau des muscles squelettiques (Dimitriadis *et al.*, 2011).

I.3.2.3- Sécrétion basale d'insuline

A l'état basal, les cellules β sécrètent l'insuline selon un mode pulsatile. L'oscillation de l'insulinémie permet de prévenir l'internalisation du récepteur de l'insuline et le développement de l'insulino-résistance. Cette sécrétion présente des oscillations environ toutes les 15 minutes, associées à des oscillations plus amples et plus lentes dont la périodicité est d'environ 120 minutes (Gilon *et al.*, 2014). La présence de nombreux récepteurs (à des hormones, neurotransmetteurs, acides gras libres...) présents à la membrane de la cellule β , permet la modulation de la sécrétion d'insuline en inhibant ou activant des voies de signalisation à l'intérieur de la cellule telles que la voie de l'adénylate cyclase, de l'AMPC et la voie de la PLC (Magnan et Ktorza, 2005) (Figure 5).

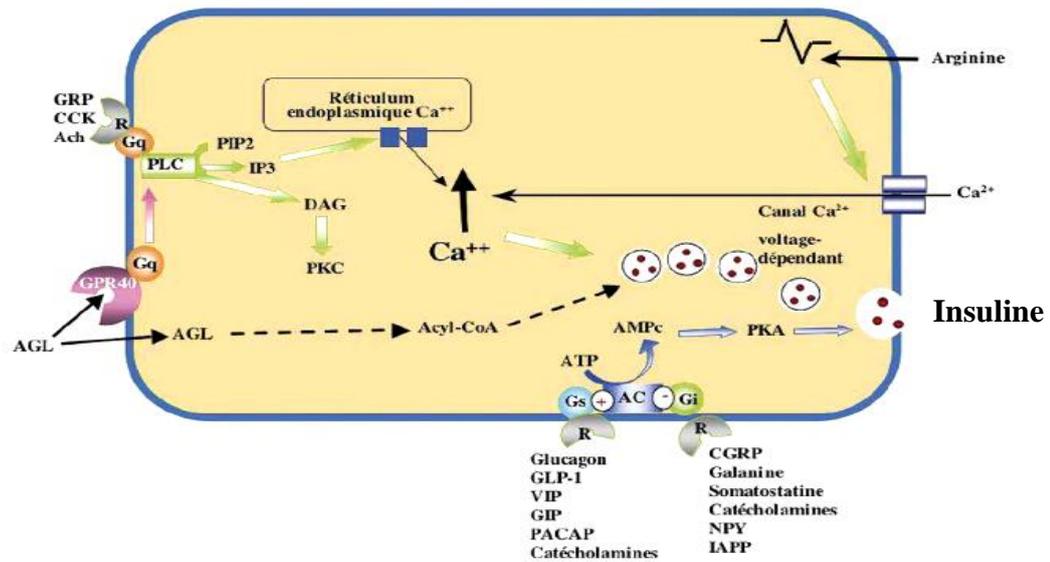


Figure 5 : Modulation de la sécrétion d'insuline (Magnan et Ktorza, 2005).

Un défaut de modulation de la sécrétion et/ou d'action de l'insuline est susceptible d'entraîner plusieurs troubles métaboliques parmi lesquels le diabète (Wild *et al.*, 2004).

I.4- Généralités sur le diabète

I.4.1- Définition, prévalence et classification

Le diabète est défini, selon l'OMS par, une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL à 2 reprises et/ou une glycémie ≥ 200 mg/dL 2h après la prise orale de 75 g de glucose et/ou une hémoglobine glyquée $\geq 6,5$ % (WHO, 2011). Il correspond à un désordre métabolique, d'étiologies bien variées. Il peut provenir d'une incapacité, partielle ou totale, du pancréas à synthétiser l'insuline (type I) et/ou d'une inaptitude des cellules des tissus périphériques à utiliser l'insuline pour absorber le glucose (type II). Dans les deux cas, les cellules sont privées de leur principale source d'énergie, le glucose, qui s'accumule dans le sang et à long terme provoque une hyperglycémie chronique (Wild *et al.*, 2004).

La prévalence du diabète dans le monde ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années, car 422 millions de personnes ont été diagnostiquées diabétiques en 2014, et ce nombre devrait atteindre les 592 millions de personnes en 2035 si rien n'est fait (WHO, 2017). On estime que 46 % des cas ne sont actuellement pas diagnostiqués, et que des millions de personnes ne sont pas conscientes de leur risque accru de développer des complications liées au diabète (Joao da Rocha *et al.*, 2016). La population des diabétiques est constituée de 47 % des personnes âgées de 40 à 59 ans, et 77 % d'entre elles vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Le diabète a été responsable du décès d'environ 4,90 millions de personnes dans le monde en 2014 (Joao da Rocha *et al.*, 2016). En Afrique, Le nombre de diabétiques n'est pas précis, mais en 2015 la Fédération Internationale du Diabète (FID) a estimé que 14,20 millions de diabétiques

adultes sont âgés entre 20 et 79 ans. Elle estime qu'en 2040, cette population diabétique passera à 34,20 millions (IDF, 2015).

Selon l'étiologie, on distingue les diabètes primaires (type I, type II, gestationnel) et les autres types spécifiques de diabète ou diabètes secondaires (Jameson, 2000) :

- ❖ Le diabète de type 1 ou diabète juvénile, apparaît le plus souvent de manière brutale et se caractérise par l'absence ou la production insuffisante d'insuline par le pancréas. Ce type de diabète représente environ 10 % des cas de diabète (Daneman, 2006) ;
- ❖ Le diabète de type 2 se manifeste le plus souvent chez l'adulte après 40 ans. Il représente plus de 90% des cas de diabète et sa prévalence augmente avec l'âge (Peter-Riesch *et al.*, 2002). Il est d'évolution silencieuse et dans 20 % des cas, il existe déjà une complication au moment du diagnostic (WHO, 2017) ;
- ❖ Le diabète gestationnel survient au cours de la grossesse, surtout pendant le 2^e ou 3^e trimestre où les besoins en insuline sont beaucoup plus importants qu'en temps normal (WHO, 2017) ;
- ❖ Les diabètes secondaires sont liés à des causes bien définies qui peuvent être de nature génétique et affecter la fonction des cellules β . Les diabètes secondaires peuvent aussi découler de l'évolution d'une autre maladie, tels que les maladies endocrines, les maladies du pancréas, les maladies du foie et les maladies des surrénales (WHO, 2017).

I.4.2- Physiopathologie du diabète

I.4.2.1- Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est juvénile, et est dû à une rupture de la tolérance immunitaire des lymphocytes T auto-réactifs vis-à-vis d'auto-antigènes de la cellule β . La réponse immunitaire ainsi engagée conduit à la production d'auto-anticorps et à l'activation de mécanismes de cytotoxicité responsables de la destruction des cellules β . La phase immunologique du diabète de type 1 s'accompagne de marqueurs qui permettent de dépister la maladie à un stade préclinique (Scheen *et al.*, 2012).

I.4.2.2- Diabète de type 2

Sur le plan physiopathologique, le développement du diabète de type II (DT2) résulte de la coexistence entre une insulino-résistance (IR) et un développement progressif d'un déficit de l'insulinosécrétion. Cette insulino-résistance se traduit sur les tissus périphériques par une diminution de la sensibilité et de la réponse des récepteurs à l'insuline une fois que l'insuline est fixée (Scheen *et al.*, 2012).

Au cours du DT2, il existe un déficit de l'insulinosécrétion lié à une atteinte des cellules β des îlots de Langerhans. Ces cellules, qui sécrètent l'insuline, ont perdu en moyenne 50 % de leur masse au moment du diagnostic. Cette destruction des cellules β serait liée à des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité car l'hyperglycémie est toxique pour les cellules β (Scheen *et al.*, 2012).

I.4.3- Complications liées au diabète

Les complications à long terme du diabète sont classiquement sous deux catégories :

- ❖ Les complications micro-angiopathiques : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique ;
- ❖ Les complications macro-angiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, la carence en insuline, une dyslipidémie, l'hyperlipidémie, l'inflammation et l'hypertension artérielle (Khan *et al.*, 2018).

Le diabète et l'HTA sont des maladies chroniques qui individuellement ou associées sont généralement accompagnées d'un stress oxydant. Cela a été observé aussi bien chez les humains que chez les animaux (Michel *et al.*, 2008).

I.5- Stress oxydant

I.5.1- Généralités

Les radicaux libres (RL) sont produits naturellement lors du métabolisme, d'où l'existence dans l'organisme d'un système pour les éliminer. Cependant, il peut arriver que la production dépasse la capacité d'élimination, ce qui aboutit à un stress oxydant. Les RL sont produits en permanence en faible quantité comme les médiateurs tissulaires ou les résidus des réactions énergétiques ou de défense. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes d'élimination : on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. En cas de déséquilibre, que ce soit par déficit en antioxydants ou à la suite d'une surproduction de radicaux libres, il s'installe un état appelé stress oxydant. Généralement, le stress oxydant est la résultante de plusieurs facteurs et se produit dans un tissu bien précis (Favier, 2003).

I.5.2- Les principaux radicaux libres

Les radicaux libres (RL) sont subdivisés en deux classes selon leur formation : les radicaux primaires et secondaires (Pincemail *et al.*, 2000).

Les radicaux primaires jouent un rôle particulier en physiologie. Les secondaires, se forment par réaction des radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces

radicaux primaires dérivent de l'oxygène et sont appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO) par des réductions à un électron tel que le O_2^- et le radical hydroxyle ($HO\bullet$), ou de l'azote tel le $NO\bullet$ (Pincemail *et al.*, 2000).

D'autres espèces réactives dérivées de l'oxygène ou de l'azote comme l'oxygène singulet (1O_2), le H_2O_2 ou le nitroperoxyde (ONOOH) sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux libres (Favier, 2003). De par leur nature instable les RL sont toxiques et interagissent avec toute une série de substrats biologiques importants. Ils peuvent causer des dénaturations de protéines, des inactivations d'enzymes. En plus, les RL peuvent entraîner une oxydation de glucose, des cassures au niveau de l'ADN avec possibilité de mutation. Les RL peuvent aussi être à l'origine des processus de peroxydation lipidique avec des conséquences souvent irréversibles pour la cellule (Pincemail *et al.*, 2000).

I.5.3- Systèmes antioxydants

La production de radicaux libres peut être régulée par l'organisme. Les systèmes de régulation se composent d'enzymes antioxydantes et les antioxydants non enzymatiques (Pincemail *et al.*, 2000).

I.5.3.1- Système antioxydants enzymatique

Les enzymes existent à l'état endogène (cytoplasme, cytosol, ou mitochondrie) et permettent de protéger les cellules contre les radicaux libres produits de manière physiologique au cours du métabolisme cellulaire normal (Menon et Goswani, 2007). Trois enzymes forment la clé de voûte de ce système antioxydant. Il s'agit de la superoxyde dismutase (SOD), de la catalase et de la glutathion peroxydase (GPx). Le rôle de la SOD est d'accélérer la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène afin d'empêcher la coexistence de ces deux espèces radicalaires, et par conséquent la génération du radical hydroxyle. La catalase désamorce le potentiel oxydant du peroxyde d'hydrogène en le transformant en eau et en dioxygène. La GPx réduit le peroxyde d'hydrogène en eau et les peroxydes lipidiques instables en acides gras hydroxylés, en utilisant les capacités réductrices du couple glutathion/glutathion disulfide (GSH/GSSG). Une autre enzyme a un rôle clé dans les systèmes anti-radicalaires enzymatiques, il s'agit de la glutathion réductase (GR). Le rôle de la GR est de régénérer le glutathion en utilisant le NADPH comme cofacteur (Ravi *et al.*, 2004).

I.5.3.2- Système antioxydant non enzymatique

Le GSH est connu pour son puissant pouvoir antioxydant, c'est l'antioxydant le plus important dans le contrôle du statut redox et qui protège non seulement contre les radicaux

libres, mais aussi contre les peroxydes. C'est un piègeur direct des radicaux libres, un co-substrat nécessaire pour l'activité de plusieurs enzymes dont la GPx qui participe à la régénération de la vitamine E oxydée (Ravi *et al.*, 2004). Ainsi, des changements dans l'état redox du GSH peuvent être considérés comme un indicateur particulièrement sensible du stress oxydant. Notre alimentation contient une grande variété de substances qui peuvent nous permettre de faire face au stress oxydant. Ce sont par exemple les vitamines (A, C, E), les oligoéléments et aussi les polyphénols (Defraigne et Pincemail, 2008).

I.6- Relation entre diabète et l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) et le diabète coexistent fréquemment dans la population générale. L'analyse des relations entre ces deux pathologies démontre à la fois une grande complexité sur le plan physiologique et une hétérogénéité importante des situations rencontrées en pratique clinique (Sow *et al.*, 2020).

I.6.1- Epidémiologie

Les données multicentriques rapportent une prévalence de l'HTA allant jusqu'à 77 à 81 % au cours du DT2 en Afrique (Tankeu *et al.*, 2017). Au Cameroun l'HTA était associée au DT2 dans 56,10 % des cas diagnostiqués en 2014 (Ongola, 2016) et 65 % en 2017 (Tankeu *et al.*, 2017). Ces deux pathologies, associées dans 80 % des cas, sont plus fréquentes particulièrement chez les personnes âgées, avec un pic situé entre 66 et 69 ans. La plupart (60 % à 80 %) des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent des complications cardiovasculaires et jusqu'à 75 % des complications cardiovasculaires spécifiques ont été attribuées à une pression artérielle (PA) élevée (Ongola, 2016).

L'hypertension est aussi un facteur principal contributif de l'insuffisance rénale et des maladies oculaires chez les diabétiques. L'HTA la plus fréquente chez les patients diabétiques est essentiellement systolo-diastolique. L'HTA systolique isolée peut être également observée, avec des chiffres tensionnels plus élevés, ce qui est un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires plus que dans l'HTA systolo-diastolique (Sowers, 2001).

I.6.2- Mesure de la Pression artérielle

Pour évaluer et mieux contrôler l'HTA, la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) constitue un moyen efficace dans l'évaluation de l'équilibre tensionnel chez les hypertendus diabétiques. En effet, bien que coûteuse, elle permet de diagnostiquer une HTA masquée et de mieux estimer le risque des complications cardiovasculaires et rénales (Tankeu *et al.*, 2017).

I.6.3- Physiopathologie

Le DT2 se caractérise par une résistance à l'insuline et d'un dysfonctionnement des cellules β . L'hypertension artérielle essentielle (HTAE) se caractérise par une résistance vasculaire périphérique accrue et un dysfonctionnement endothélial. Ces trajectoires pathophysiologiques sont liées de plusieurs façons avec la résistance à l'insuline comme défaut commun à ces deux pathologies (Ferrannini et Cushman, 2012).

Les mécanismes par lesquels une action défectueuse de l'insuline contribue en soi à l'hypertension sont encore quelque peu incertains. Cependant, dans sa plage de concentrations physiologiques, l'insuline provoque une légère augmentation du débit sanguin des membres en augmentant la libération d'oxyde nitrique (par stimulation de l'activité de l'oxyde nitrique synthase dans les cellules endothéliales) et en potentialisant la vasodilatation induite par l'acétylcholine (Ferrannini et Cushman, 2012). Chez les personnes présentant une résistance à l'insuline, la vasodilatation en réponse à des concentrations d'insuline supra physiologiques est réduite. La résistance à l'insuline et les altérations de la vasodilatation, dépendantes de l'endothélium coexistent chez les personnes souffrant d'HTAE ou de DT2 (Natali *et al.*, 2006).

La résistance à l'insuline est généralement associée à une hyperinsulinémie, qui représente la réponse en retour à la perte de la voie de signalisation intracellulaire menant de la liaison de l'insuline à ses récepteurs et au transport du glucose. L'hyperinsulinémie peut surstimuler la cascade de signalisation de la croissance (voie de la protéine kinase activée par des agents mitogènes), ce qui conduit finalement à la prolifération cellulaire. Dans la paroi vasculaire, cette prolifération cellulaire peut entraîner un remodelage, une augmentation de la rigidité et une perte de l'autorégulation de la pression artérielle (Heagerty *et al.*, 2010). En outre, en augmentant la réabsorption du sodium et de l'eau au niveau du néphron tubulaire distal, l'hyperinsulinémie exerce une pression antinatriurétique chronique, qui aggrave l'altération de la capacité de suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Le sodium et l'acide urique étant généralement traités ensemble, un excès d'acide urique peut également s'accumuler, contribuant ainsi à l'hyperuricémie, fréquemment associée à l'hypertension (Ferrannini et Cushman, 2012).

Un mécanisme important par lequel l'hyperinsulinémie pourrait affecter le contrôle de la pression artérielle est l'excitation sympathique. L'insuline stimule de manière dose-dépendante la libération de noradrénaline, en particulier dans les muscles squelettiques et augmente la décharge neuronale sympathique. En activant la pompe Na^+/K^+ ATPase, l'insuline déplace de grandes quantités de potassium du liquide extracellulaire vers le cytoplasme cellulaire,

hyperpolarisant ainsi la membrane plasmique, le résultat est un allongement constant, bien que faible, de l'intervalle QTc (Gastaldelli *et al.*, 2000).

Au cours de l'hyperglycémie consécutive à une résistance à l'insuline, la production excessive de succinate par le cycle de l'acide tricarboxylique active le système rénine-angiotensine (SRA) intrarénal par l'intermédiaire du récepteur 91 couplé à la protéine G, localisé sur les cellules endothéliales et tubulaires de l'appareil juxtaglomérulaire et dans le système distal du canal collecteur du néphron (Peti-Peterdi, 2010). L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie pourraient accélérer l'athérogénèse affectant ainsi l'homéostasie de la pression artérielle de manière secondaire ou différée (Ferrannini et Cushman, 2012).

Les autres effets de l'insuline qui peuvent affecter directement ou indirectement le contrôle de la pression artérielle sont la stimulation de la libération de l'endothéline-1 et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, l'inhibition du facteur nucléaire kappa B, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la génération accrue d'espèces réactives de l'oxygène (Anfossi *et al.*, 2009).

I.7- Stress oxydant, hypertension et diabète

Le stress oxydant altère l'homéostasie redox cellulaire (Pincemail *et al.*, 2000). Il a été démontré que les radicaux libres pouvaient favoriser les mécanismes vasoconstricteurs facilitant la mobilisation du calcium intracellulaire et inhiber l'un des plus importants mécanismes vasodilatateurs en inactivant le monoxyde d'azote libéré par les cellules endothéliales (Kawecki *et al.*, 2015). Ces effets cellulaires des radicaux libres permettent donc d'émettre l'hypothèse que le stress oxydant puisse être un agent causal de l'hypertension artérielle. L'élévation de la glycémie est associée à une augmentation de stress oxydant, qui semble contribuer au développement des complications du diabète. Ces complications (lésions sur les gros et les petits vaisseaux sanguins) sont susceptibles d'avoir des graves conséquences sur des organes cibles comme les nerfs, les yeux ou les reins (Pincemail *et al.*, 2000). Des concentrations anormalement élevées en glucose circulant peuvent induire un stress oxydant par le biais de divers mécanismes (Leverve, 2006). Le flux de glucose va, être dévié vers une autre voie métabolique, la voie de la glucosamine qui conduit à une partie des effets transcriptionnels (activation de l'expression de gènes) contribuant au développement des complications du diabète. L'état d'hyperglycémie chronique favorise les réactions de glycation, de glycoxydation ou auto-oxydation du glucose pour la formation des produits avancés de la glycation (Defraigne et Pincemail, 2008).

I.7.1- La glycation

Elle se caractérise par la fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines. La glycosylation non enzymatique ou glycation est un phénomène pathologique, intervenant dans des conditions d'hyperglycémie chronique, donnant naissance à des protéines glyquées. La formation des produits terminaux de la glycation (AGE : Advanced Glycation End-products) correspond à une succession d'étapes réversibles ou non, et dépendantes du temps et de la concentration en sucre. La concentration en glucose étant plus importante chez les sujets diabétiques, on peut supposer que la glycation des protéines sera plus importante. La première étape de la glycation (Figure 6), correspond à la réaction entre un ose (glucose, galactose, fructose) et la fonction amine libre d'une protéine pour former une base de Schiff. Cette réaction est suivie de réarrangements qui vont donner lieu à la formation de produit d'Amadori. Les produits d'Amadori subissent de nombreuses réactions oxydatives formant des intermédiaires réactifs puis aboutissant à la formation de produits finaux de glycation ou AGE (Michel *et al.*, 2008).

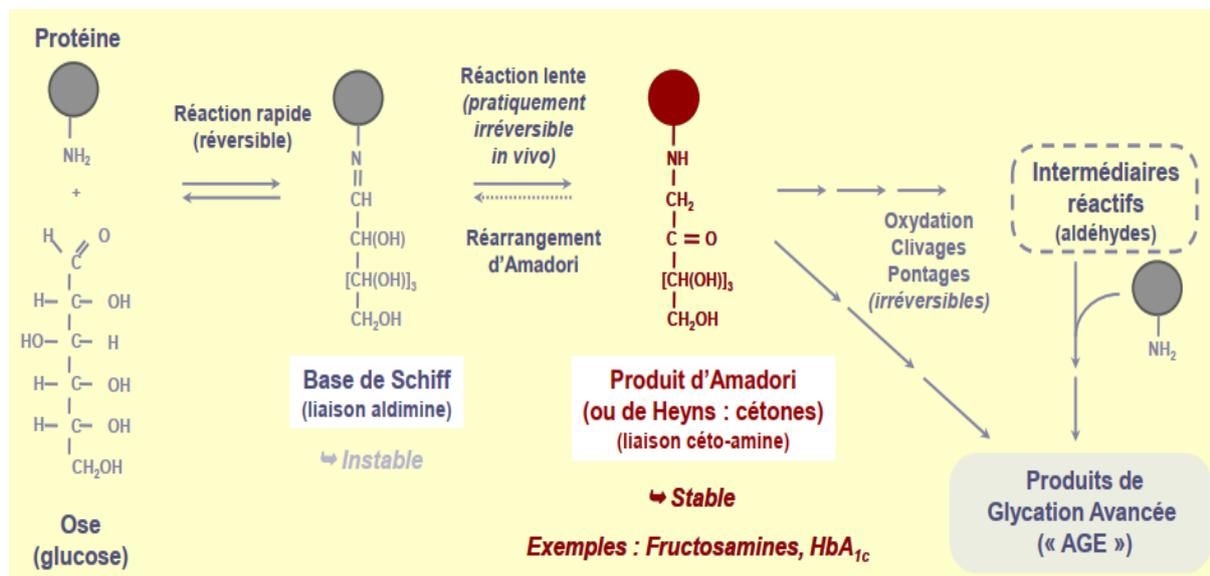


Figure 6 : Glycation des protéines (Michel *et al.*, 2008).

I.7.2- La glycoxydation ou auto-oxydation du glucose

Une hyperglycémie chronique peut conduire à une accumulation de glycéraldéhyde-3-phosphate qui est ensuite converti en méthylglyoxal. Le méthylglyoxal est un précurseur de la formation des AGE. Normalement le méthylglyoxal est neutralisé par des enzymes, les glyoxalases, qui nécessitent la présence de NADPH. La dépression en NADPH, utilisé par la voie des polyols, fait que le méthylglyoxal ne pourra pas être neutralisé, entraînant ainsi la glycation des protéines intracellulaires (Michel *et al.*, 2008). De plus l'hyperglycémie stimule

la génération des espèces oxygénées réactives, l'activation de la protéine kinase C (PKC), la voie des polyols et favorise la réaction de glycation (Defraigne et Pincemail, 2008). Les AGE et les ERO causent des dommages vasculaires en provoquant la croissance et la prolifération des cellules du muscle lisse, en augmentant le dépôt protéique de la matrice extracellulaire et en induisant un dysfonctionnement endothélial (Jin et Burnett, 2008), ce qui conduit aux changements pathologiques observés dans leurs multiples complications (Figure 7) (Defraigne, 2005).

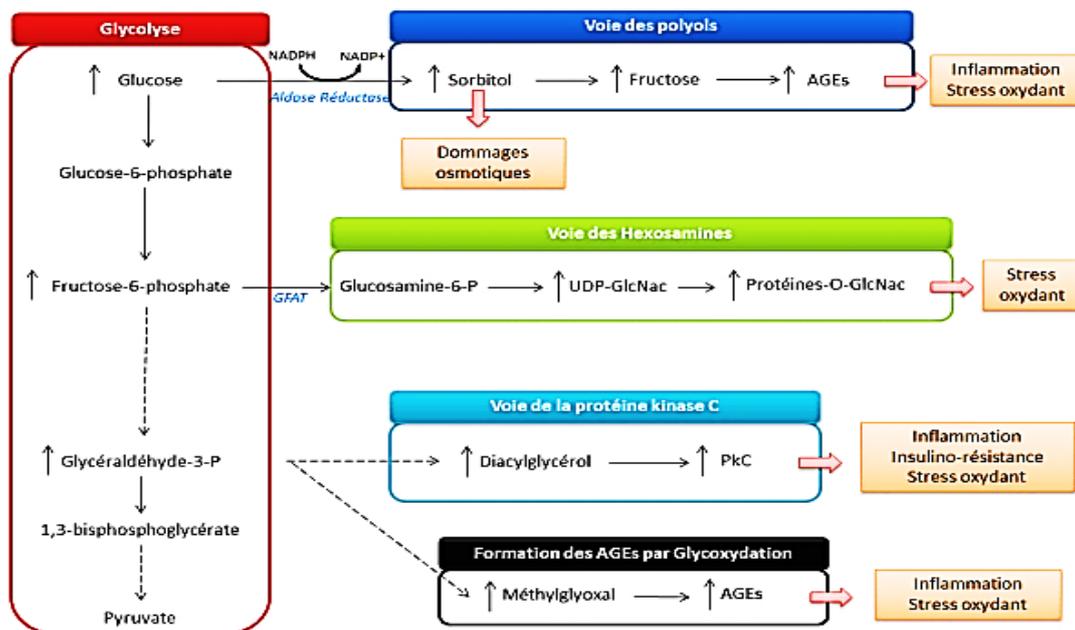


Figure 7 : Voies activées par l'hyperglycémie (Defraigne, 2005).

I.7.3- Voie des polyols

L'hyperglycémie peut entraîner une déviation d'une partie du glucose vers la voie des polyols. Dans des conditions physiologiques, la voie des polyols est inactive. Dans des conditions d'hyperglycémie chronique, une partie du glucose est réduit en sorbitol par action de l'aldose réductase dont le cofacteur est le NADPH (Figure 8). Le sorbitol va s'accumuler dans les cellules, de par son incapacité à traverser les membranes, et entraîner de multiples dommages tels que des dommages osmotiques. Une partie du sorbitol peut être oxydée en fructose à l'origine de produits avancés de glycation (Defraigne, 2005).

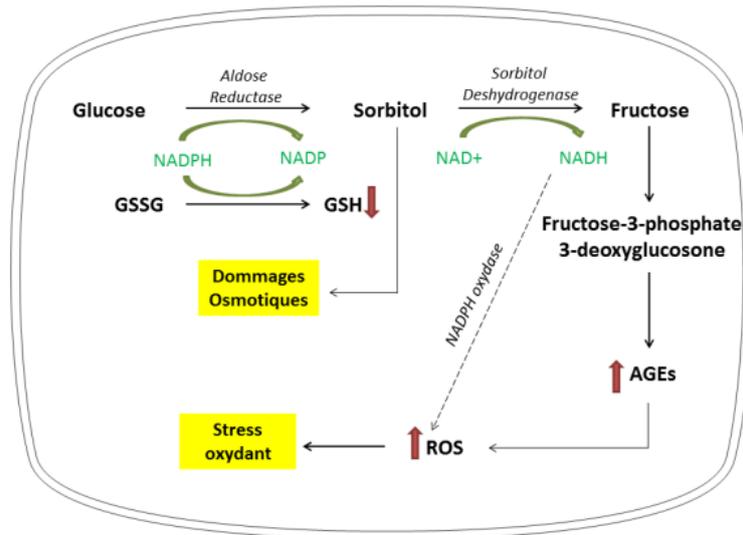


Figure 8 : Voie des polyols (Defraigne, 2005).

I.7.4- Voie de la protéine kinase C

Il a largement été démontré que le diabète entraîne une activation de la voie de la PKC. L'augmentation du glucose va entraîner une augmentation de glycéraldéhyde-3-phosphate via la glycolyse. Le glycéraldéhyde-3-phosphate est un précurseur du diacylglycérol, activateur de la protéine kinase C (PKC). L'activation de la PKC va entraîner l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) de par l'augmentation de l'activité NADPH oxydase. L'activation de la PKC va aussi jouer un rôle dans l'inflammation par le biais de l'augmentation de la synthèse du facteur pro-inflammatoire NFκB (Figure 7). L'activation de la PKC va contribuer à l'installation de l'insulino-résistance via la diminution de l'expression de eNOS (Defraigne, 2005).

I.7.5- Voie des hexosamines

L'activation de la voie des hexosamines va aboutir à la formation de protéines O-Glycosylées (O-GlcNac). La O-GlcNac glycosylation est une modification post-traductionnelle qui implique l'addition d'une N-acétylglucosamine sur un résidu serine ou thréonine des protéines. En condition physiologique, 2 à 3 % du glucose est converti en UDP-GlcNac qui est le produit final de la voie de biosynthèse des hexosamines. L'élément limitant de cette voie est la glutamine-fructose 6-Phosphate aminotransférase (GFAT). En condition d'hyperglycémie, l'expression de la glutamine-fructose 6-Phosphate amidotransferase (GFAT) est augmentée. La glucosamine-6-phosphate ainsi formée est transformée en UDP-N-acetyl-glucosamine (UDP-GlcNac). L'UDP-GlcNac est le substrat de l'enzyme O-GlcNac transférase (OGT) qui va catalyser la formation de protéines O-GlcNac (Figure 9). L'activation de cette voie va entraîner une augmentation de la génération des ROS et contribuer à l'installation d'un stress oxydant.

De plus, l'accumulation des protéines modifiées par l'O-GlcNac glycosylation joue un rôle dans les complications et l'apparition de maladies associées au diabète. Le phénomène de glycosylation des protéines va contribuer au phénomène de glucotoxicité dans la pathologie diabétique (Defraigne, 2005).

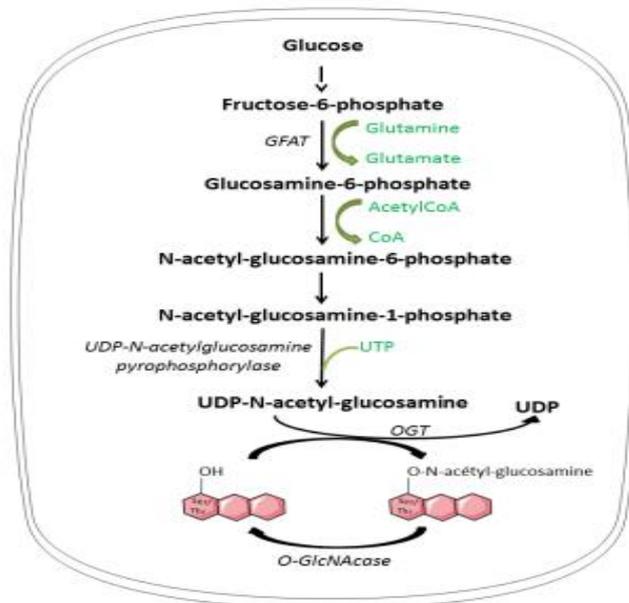


Figure 9 : Voie des hexosamines (Defraigne, 2005).

Une fois formés, les AGE et les ERO modifient la structure et la fonction des protéines et participent au développement d'un stress oxydant et d'un état pro-inflammatoire (Gillery, 2006).

I.8- Complications liées à la comorbidité hypertension artérielle-Diaète

L'HTA tout comme le diabète, contribuent à long terme au développement des altérations au niveau des petits vaisseaux (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et des gros vaisseaux (athérosclérose, coronaropathie, atteintes cérébro-vasculaires et d'artériopathie périphérique). Le développement de ces altérations est incontestablement lié au degré d'hyperglycémie et à l'insulino-résistance (Defraigne, 2005). L'hypertension artérielle contribue au développement et à la progression des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. C'est un facteur de risque majeur de mortalité et de morbidité cardiovasculaires par ses effets sur les organes cibles comme le cerveau, le cœur, l'œil et le rein, en raison des altérations structurelles de la microcirculation secondaires, au stress oxydant, à l'inflammation ou au dysfonctionnement endothélial. L'hypertension artérielle non contrôlée chez le diabétique entraîne une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une insuffisance rénale, une perte de vision et une dysfonction sexuelle (Akalu et Belsti, 2020).

I.8.1- Complications microangiopathiques

I.8.1.1- Rétinopathie

Le diabète représente la première cause de cécité chez les sujets de moins de 65 ans dans les pays occidentaux. La rétinopathie diabétique est une grave complication du diabète qui touche 50 % des patients diabétiques de type 2. Les yeux sont particulièrement sensibles à l'atteinte des petits vaisseaux (Monnier et Thuan, 2007). Composée de cellules visuelles et parcourue par une multitude de petits vaisseaux, la rétine réceptionne les impressions lumineuses venues de l'extérieur. Via le nerf optique, elle transmet ces informations au cerveau qui les traduit en images. L'excès de sucre dans le sang fragilise la paroi des capillaires, entraînant une perte d'étanchéité. Il s'ensuit la rupture puis l'éclatement des vaisseaux rétinien. Au fur et à mesure, des zones étendues de la rétine ne sont plus oxygénées. En réaction, la rétine produit de nouveaux vaisseaux encore plus fragiles. Le phénomène s'amplifie et s'étend jusqu'à la macula où se situe le centre de la vision. La macula s'épaissit, et entraîne alors une baisse de l'acuité visuelle qui peut être très importante et partiellement réversible. L'apparition d'une rétinopathie est associée à un mauvais contrôle glycémique et à l'existence d'une hypertension artérielle. Elle associe donc deux types de lésions : Les occlusions capillaires rétinien, à l'origine de l'ischémie rétinienne, et de sa complication, la néo vascularisation pré-rétinienne ; la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, source de diffusion, conduisant à l'œdème maculaire (Fong *et al.*, 2004).

I.8.1.2-Néphropathie

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50 % des malades en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension. La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro-albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intra glomérulaire. Sous l'augmentation de cette pression, les glomérules se dilatent et filtrent mieux à court terme. Ils réagissent, sur l'échelle de plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et par la prolifération des cellules mésangiales. Progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent, associée à une hypertension cette incapacité rénale se transforme en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macro-albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en efficacité. La

néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère (Monnier et Thuan, 2007).

I.8.1.3- Neuropathie

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associés à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polyneuropathie : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéotendineux, une altération des sensibilités profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels. La polyneuropathie diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives, articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique (Monnier et Thuan, 2007).

I.8.2- Complications macroangiopathiques

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL cholestérol et présence de LDL-cholestérol denses et très athérogènes) ou encore un syndrome inflammatoire sous-jacent. Les lésions sont distales, souvent calcifiées et les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glycoprotéiques. Elles peuvent conduire à une insuffisance coronaire susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra-aortiques responsables d'accidents vasculaires cérébraux, et à une artériopathie pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations le plus souvent des membres inférieurs (Monnier et Thuan, 2007). Les patients hypertendus diabétiques sont classés comme patients à haut risque cardiovasculaire, ce qui impose l'application d'une polymédication parfois difficile à respecter (Tankeu *et al.*, 2017).

I.9-Traitement du diabète et de l'hypertension artérielle

L'HTA est un facteur de risque important de mortalité et d'incapacité, en particulier chez les personnes atteintes de diabète. Cela requiert, outre les mesures hygiéno-diététiques, d'instaurer des stratégies thérapeutiques souvent lourdes et très souvent constituées d'une association médicamenteuse antihypertenseurs et antidiabétiques (Campbell *et al.*, 2011).

I.9.1-Traitement non pharmacologique

Les mesures hygiéno-diététiques consistent à éliminer le plus possible les sucres à absorption rapides à index et charge glycémiques hauts (pain, féculents, pommes de terre, pâtes, riz), de privilégier les glucides à absorption lente (légumes secs, légumineuses, légumes verts, fruits non sucrés). Il est recommandé de consommer matières grasses telles que l'huile d'olive, huile de colza, oléagineux et poissons gras riches en oméga 3, des aliments riches en fibres alimentaires. Il faut en plus réduire la consommation de sel (NaCl) tout en limitant la consommation de tabac pour les fumeurs, d'alcool (Gaede *et al.*, 2008). A cela s'ajoute un exercice physique régulier car la pérennité d'une masse musculaire active s'obtient en augmentant le débit sanguin musculaire et en maintenant les fibres musculaires suffisamment sensibles à l'insuline (Yannoutsos *et al.*, 2014).

I.9.2-Traitement pharmacologique

I.9.2.1- Les médicaments conventionnels

❖ Association de 2 médicaments

En général, les médicaments prescrits en association devraient être choisis à partir des options thérapeutiques initiales. Une exception importante est la combinaison d'un inhibiteur de l'ECA avec des BRA, qui a plus d'effets indésirables qu'une thérapie aux inhibiteurs de l'ECA seulement et n'a pas d'avantage thérapeutique si on la compare à l'utilisation de l'un ou l'autre des médicaments individuellement. En tant que telle, une thérapie combinant un inhibiteur de l'ECA avec des BRA n'est spécifiquement pas recommandée à moins qu'il y ait une macro-albuminurie ou une insuffisance cardiaque résistante pour laquelle cette association pourrait apporter des avantages additionnels. Des études démontrent que, chez les personnes hypertendues à risque cardiovasculaire élevé en raison du diabète ou de d'autres maladies, la réduction du risque d'accidents cardiovasculaires est plus grande quand le traitement combine un inhibiteur de l'ECA avec des BCC plutôt qu'un inhibiteur de l'ECA avec un diurétique (Hackam *et al.*, 2010).

❖ Association de 3 et 4 médicaments

En l'absence de contre-indications, les diurétiques sont généralement à conseiller chez les patients dont la pression artérielle est difficile à contrôler ; il faut souvent des doses plus fortes de médicaments diurétiques dans les cas d'hypertension résistante. Il importe de maintenir un taux de potassium sérique normal pour minimiser l'effet des diurétiques sur la glycémie et pour maximiser les réductions d'accidents cardiovasculaires. Des associations d'antihypertenseurs puissants en 3 comprimés (4 médicaments) incluent habituellement un comprimé contenant un diurétique et soit un inhibiteur de l'ECA ou un BRA, plus deux des comprimés suivants : un BCC à action prolongé ; la spironolactone ; ou un b-bloqueur à action prolongée. Il est recommandé de surveiller périodiquement le potassium sérique si on prescrit de la spironolactone, en particulier si les taux de potassium sérique se situent dans la fourchette supérieure des valeurs normales, si le taux de filtration glomérulaire est réduit ou s'il y a usage concomitant d'autres médicaments pouvant causer une réduction du potassium (Agarwal, 2008).

Quoi qu'il en soit, ces médicaments sont très coûteux et associés à divers effets secondaires. Ces limitations ont largement favorisé l'exploration de stratégies de gestion impliquant l'utilisation de plantes médicinales comme agents antidiabétiques rentables avec moins d'effets secondaires signalés (Sagbo *et al.*, 2018).

Chez l'hypertendu diabétique, le stress oxydant peut être partiellement réduit par les antioxydants endogènes. Une supplémentation par des antioxydants, tel que la vitamine C et E, a été proposée comme un traitement complémentaire (Michel *et al.*, 2008). Ainsi des plantes médicinales riches en antioxydants se sont révélées efficaces dans le traitement de diverses maladies chroniques (Bilanda *et al.*, 2017).

I.9.2.2-Traitement ethnopharmacologique

Les plantes/herbes/aliments médicinaux sont de bonnes sources de médicaments alternatifs ou complémentaires pour le traitement de diverses maladies. Sur la base du rapport de l'OMS, on considère qu'environ 75 à 80 % de la population mondiale dépend principalement de formulations ou de médicaments traditionnels obtenus à partir de matières et de produits végétaux (Khan *et al.*, 2018). Près de 400 traitements médicamenteux traditionnels à base de plantes pour le traitement du diabète ont été rapportés, ceci pour leur activité hypoglycémiantes réalisées sur des modèles animaux et humains d'hypertension artérielle et de diabète de type-2 (Hamidudin *et al.*, 2018).

Des études scientifiques ont confirmé l'efficacité de plusieurs plantes médicinales dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et/ou le diabète. Parmi ces plantes, comme

antihypertensives nous pouvons citer : *Bidens pilosa* (Dimo *et al.*, 2001 ; Bilanda *et al.*, 2017), *Allanblackia floribunda oliv* (Bilanda *et al.*, 2010), *Jateorhiza macrantha* (Aboubakar *et al.*, 2012). Comme antidiabétiques nous pouvons citer : *Persea americana* (Dzeufiet *et al.*, 2014), *Annona muricata* (Ngueguin *et al.*, 2014), *Terminalia superba* and *Canarium schweinfurthii* (Kamtchouing *et al.*, 2006). Ces plantes ont en général en plus de leurs effets antihypertenseurs et/ou antidiabétiques des propriétés antioxydantes biens caractérisées.

I.10- *Erythrina senegalensis*

I.10.1- Systématique

La systématique de *Erythrina senegalensis* est décrite comme suit (Fofana, 2010) :

Règne : Végétal

Sous-série : Diplo-méristémons

Embranchement : Phanérogames ou Spermaphytes

Ordre : Rosales

Sous-embranchement : Angiospermes

Famille : Fabaceae

Classe : Dicotylédones

Genre : *Erythrina*

Sous-classe : Dialypétales

Espèce : *Erythrina senegalensis*

I.10.2-Description botanique et répartition géographique

Connu sous le nom d'arbre corail en français, "Biabak" en Bafia au centre-Cameroun, *E. senegalensis* est un arbre disséminé en savanes soudaniennes et soudano-guinéennes. Retrouvé au Cameroun, au Tchad, ainsi que dans plusieurs régions de l'Afrique de l'Ouest tropicale (Sénégal). C'est un petit arbre épineux de 6 à 7 m à écorce épaisse, claire, parfois liégeuse, à tranche jaune (Figure 10). Les feuilles trifoliolées sont alternes. Les fleurs, d'un rouge vif lumineux, sont en longs racèmes terminaux de 15 à 25 cm s'épanouissant avant ou au début de la feuillaison. Les fruits sont des gousses à parois minces, fortement incurvées ou enroulées, de 8 à 15 cm de long. *Erythrina senegalensis* est un arbre ornemental et il est beaucoup cultivé pour cette raison. Cet arbre est planté comme haie, son bois est peu utilisé car vite parasité. Ses feuilles sont broutées par les animaux (Burkill, 1985).

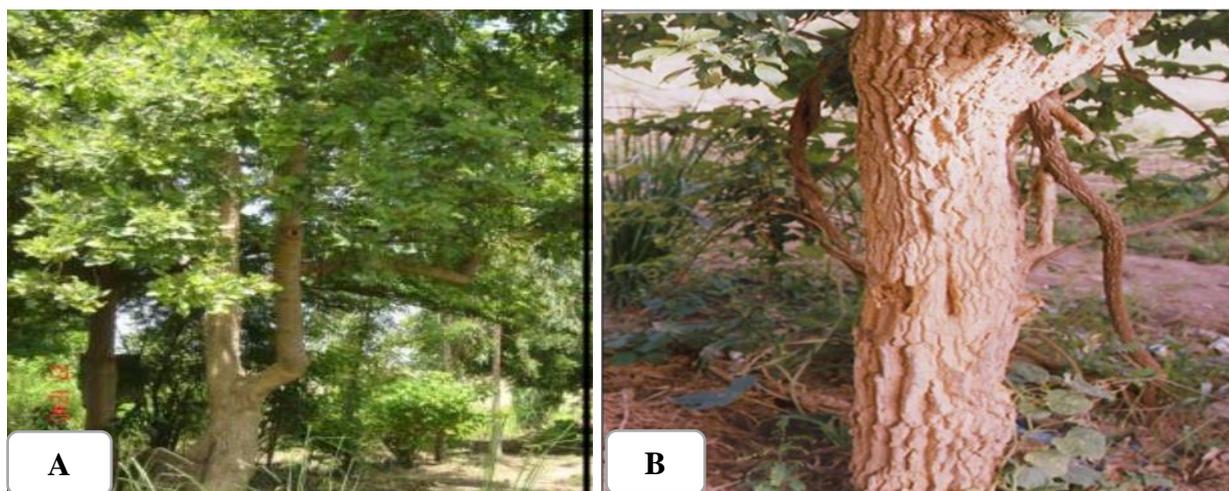


Figure 10 : Photographie de *Erythrina senegalensis* : a (Pied feuillé) et b (tronc). (Photo prise par Bidingha à Goufani, Juin 2018 à Bafia-Goufan).

I.10.3- Usages en médecine traditionnelle

L'écorce de tronc et les racines sont les parties les plus utilisées de cette plante. L'écorce du tronc est utilisée pour le traitement des maladies métaboliques telles que le diabète et l'hypertension artérielle. Elle est également utilisée contre les troubles gastriques de toutes sortes et la dysenterie. Les extraits de racines sont indiqués dans le traitement de la malaria, de l'aménorrhée, de la stérilité féminine, de la fièvre, du rachitisme, des maladies du foie (hépatites) et de la vésicule biliaire. Les morceaux de branches sont mâchés comme aphrodisiaque. L'écorce du tronc et les racines sont aussi utilisées comme diurétique, et indiquées dans le traitement de l'asthme, de l'œdème généralisé et contre l'avortement (Burkill, 1985).

I.10.4-Travaux scientifiques antérieurs

L'extrait méthanolique des feuilles de *Erythrina senegalensis* a montré chez les rats rendus diabétiques par l'alloxane des effets antidiabétiques (Eka *et al.*, 2011). Les travaux de Atsamo *et al* en 2011 et 2013 ont démontré respectivement l'innocuité et les propriétés cardiovasculaires, antioxydantes de l'extrait aqueux et au méthanol de l'écorce du tronc. L'études toxicologique menée sur l'extrait aqueux des écorces du tronc de *E. senegalensis* révèle que *E. senegalensis* est faiblement toxiques ($DL_{50} > 5$ g/kg) (Atsamo *et al.*, 2011). Les travaux de Saidu *et al.*, (2000) ont montré des activités anti-plasmodiale, analgésiques et anti-inflammatoires de l'extrait aqueux des écorces du tronc. Les effets chronotropes positifs *in vitro* sur les cardiomyocytes de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* ont été observé (Nembo *et al.*, 2015).

CHAPITRE II :
MATERIEL ET METHODES

II.1- Matériel

II.1.1- Matériel animal

Les animaux utilisés pour la présente étude étaient des rats albinos de souche Wistar (*Ratus norvegicus*) de sexe mâles et femelles, âgés entre huit à douze semaines et pesant entre 180 et 220 g. Ces animaux ont été élevés à l'animalerie du Laboratoire de Physiologie Animale de l'Université de Yaoundé I. Les rats étaient logés dans des cages en plastique circulaires à raison de 5 animaux par cage. Ils ont été maintenus à température ambiante, sous une alternance normale jour/nuit avec aération suffisante et ayant un libre accès à l'eau de robinet et à l'aliment. Pour un sac de 50 kg, leur alimentation contenait la farine de maïs (40 %), de poisson (25 %), d'arachide (3 %), d'os (3 %), le son de blé (20 %), les tourteaux de palmiste (7 %) et de coton (2 %), le sel de cuisine (10 g), et deux sachets (5 g) d'un complexe vitaminique.

II.1.2- Matériel végétal

Les écorces du tronc de *Erythrina senegalensis* ont été récoltées à Bafia-goufan (Département du Mbam et Inoubou), région du Centre (Cameroun) en juin 2018 et authentifiées à l'Herbier National du Cameroun par comparaison avec le spécimen N°. 35259 SRF Cam.

II.2- Méthodes

II.2.1- Protocole d'extraction aqueuse de *Erythrina senegalensis*

Les écorces du tronc de *E senegalensis* ont été séchées à l'ombre puis écrasées. La poudre (250 g) a été macérée à température ambiante dans 3 litres d'eau distillée pendant 24 heures, puis filtrée à l'aide du papier Wattman N°3. Le filtrat obtenu a été évaporé à l'étuve (45°C), ce qui a permis l'obtention de 26,78 g d'extrait brut, soit un rendement d'extraction de 10,71 % (Figure 11).

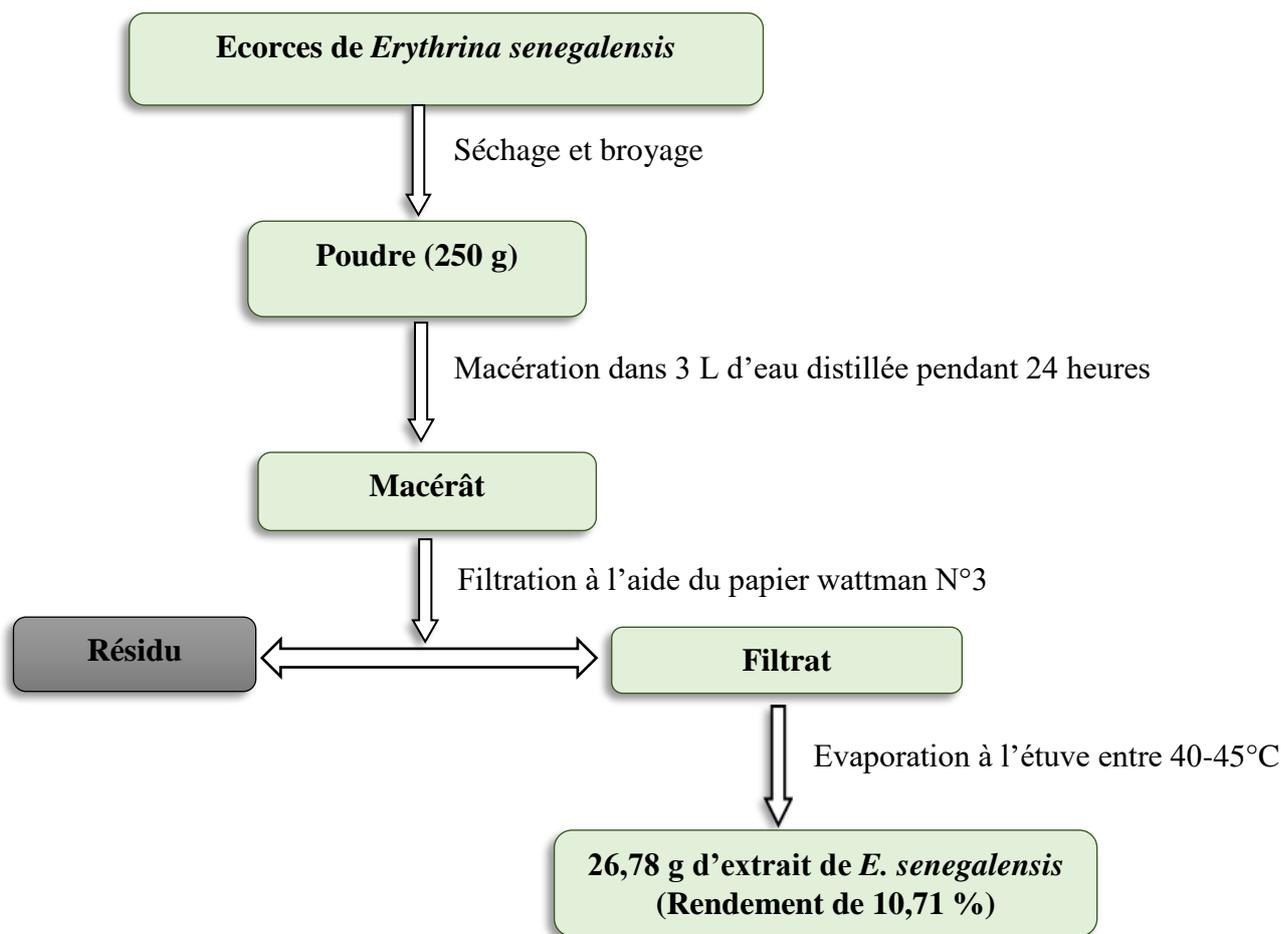


Figure 11 : Protocole d'extraction aqueuse des écorces de *E. senegalensis*.

II.2.2- Justification des doses

Le traitement tel qu'administré par le tradithérapeute chez l'Homme a été rapporté au rat par un facteur de conversion pour obtenir la "No Observable Adverse Effect Dose" c'est-à-dire la dose à administrer au rat et qui n'induit pas d'effets secondaires et a donné une dose de 100 mg/kg. Pour la première partie de cette étude, la dose de 200 mg/kg a été associée à 100 mg/kg. Cette dose de 200 mg/kg n'ayant pas donné des résultats satisfaisants la dose de 100 mg/kg a été maintenue et les doses de 50 et 300 mg/kg ont été ajoutées pour la deuxième partie.

II.2.3- Préparation des solutions de travail

❖ Solution de l'extrait

En fonction des doses d'extrait à administrer aux animaux, une quantité de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* a été solubilisée quotidiennement dans de l'eau distillée. Connaissant la dose (D) à administrer, le poids (P) de l'animal et le volume (V) d'extrait à administrer aux rats, la concentration C (mg/mL) de l'extrait à administrer a été calculé par la formule suivante :

$$C \text{ (mg/mL)} = \frac{P \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{V \text{ (mL)}}$$

❖ **Solution d'éthanol 40°**

L'éthanol 95° a été distillé à l'aide d'un distillateur de type *CIEMME* pour obtenir l'éthanol absolu (100°). A partir de la table de Gay-Lussac, l'alcool absolu (100 mL) a été dilué dans 158,56 mL d'eau distillée afin d'obtenir 258,56 mL d'alcool 40°. Le volume d'éthanol 40° à administrer par voie orale à un animal a été calculé en tenant compte de la concentration de l'éthanol 40° (0,305 g/mL) et suivant la formule :

$$V \text{ (mL)} = \frac{P \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{C \text{ (mg/mL)}}$$

❖ **Solution de sucrose 15 %**

La solution de sucrose a été préparée en dissolvant 15 g de poudre de sucre blanc de marque SOSUCAM (Société Sucrière du Cameroun) dans de l'eau distillée pour un volume total de 100 mL. Cette solution était préparée extemporanément et administrée par voie orale.

❖ **Solution de streptozotocine**

La solution de streptozotocine (STZ) a été préparée extemporanément en dissolvant 35 mg de STZ dans 1 mL de NaCl 0,9 % sur bac de glace. Le volume à administrer par voie intraveineuse était de 0,1 mL/100 g de poids corporel. Cette solution a été administrée par voie intraveineuse aux animaux à la dose de 35 mg/kg pour booster l'insulinorésistance due aux solutions de sucrose et d'éthanol.

❖ **Solution de nifédipine**

La nifédipine a été administrée aux rats à la dose de 10 mg/kg. Un comprimé de 20 mg de principe actif a été dissout dans 20 mL d'eau distillée. Le volume a été administré par voie orale à raison de 1 mL pour 100 g de poids corporel.

❖ **Solution d'insuline**

Cette solution a été préparé pour une injection intrapéritonéale à 0,2 UI. Pour cela 20 µL d'une solution d'insuline (Insular semi-lente) ont été prélevés puis dilués dans 9880 µL de NaCl 0,9 % pour un volume final de 10 mL.

❖ **Solution de metformine**

Un comprimé de metformine (500 mg de principe actif) a été dissout dans 25 mL d'eau distillée pour donner une solution de concentration de 20 mg/mL et administrée par voie orale.

❖ **Solution de diclofénac de sodium**

La poudre de diclofénac (10 mg) a été dissoute dans l'eau distillée pour un volume final de 10 mL.

❖ **Solution d'uréthane 15 %**

Pour préparer la solution d'uréthane 15 %, 15 g d'uréthane ont été introduits dans un erlenmeyer de 100 mL contenant 50 mL d'eau distillée. Après agitation, l'eau distillée a été ensuite ajoutée jusqu'au trait de jauge.

❖ **Tampon tris-HCl 50 mM (pH 7,4)**

Le tampon tris-HCl a été préparé en dissolvant 1,21 g de Tris base et 2,79 g de chlorure de potassium dans 250 mL d'eau distillée. Le pH a été ajusté avec du HCl 11,8 N et le volume complété à 500 mL avec de l'eau distillée.

❖ **Tampon phosphate de sodium (0,1M ; pH 7,3)**

Dans 350 mL d'eau distillée, ont été dissout 1,175 g de NaH_2PO_4 , 5,8 g de Na_2HPO_4 et 4,4 g de NaCl. La gélatine (0,5 g) a été dissoute dans 25 mL d'eau distillée tiède et additionnée au premier mélange. Le pH a été ajusté à 7,3 à l'aide de la solution de NaOH (0,1 M) et le volume final complété à 500 mL avec l'eau distillée. La solution tampon S ainsi obtenue a été conservée à 4 °C.

❖ **Tampon phosphate de potassium (0,1 M ; pH 6,8)**

Le tampon phosphate de potassium a été préparé en dissolvant séparément 3,40 g de KH_2PO_4 et 4,35 g de K_2HPO_4 dans 250 mL d'eau distillée. Le pH de la première solution a été ajusté à 6,8 avec la deuxième solution.

❖ **Solution stock de fructose (2,8 mM)**

Cette solution a été préparée en dissolvant 25,2 mg de fructose dans 50 mL d'eau distillée. Les solutions étalons de fructose pour le dosage ont été préparées en diluant la solution stock aux concentrations 0,14 mM et 0,28 mM.

❖ **Réactif Indol**

Pour préparer ce réactif, 200 mg d'acide benzoïque ont été dissouts dans 100 mL d'eau distillée par agitation répétée dans un bain- marie à 60°C. Après dissolution complète, 25 mg

d'indol ont été ajoutés à la solution et le mélange obtenu a été filtré au papier Whatman No 3 et conservé à 40°C.

❖ **Solution de ZnSO₄, 7H₂O à 1,8 %**

Cette solution a été préparée en dissolvant dans 100 mL d'eau distillée 1,8 g de (ZnSO₄), 7H₂O.

❖ **Solution d'éosine aqueuse 0,5 %**

La solution d'éosine aqueuse 0,5 % a été préparée en solubilisant 0,25 mg d'éosine dans 50 mL d'eau distillée.

❖ **Solution de NaOH 0,1 M**

Cette solution a été préparée en dissolvant 0,2 g de NaOH dans 50 mL d'eau distillée. La solution a été conservée à température ambiante.

❖ **Solution de Mac Even**

Pour la préparation de la solution de Mc Even, 8,6 g de NaCl, 0,42 g de KCl, 0,109 g de NaH₂PO₄, 1 g de CO₃NaH, 0,03 g de MgCl₂ et 2 g de C₆H₁₂O₆ ont été dissouts dans 500 mL d'eau distillée (solution A). Par ailleurs, 0,28 g de CaCl₂ ont été dissouts dans 50 mL d'eau distillée (solution B). Après dissolution totale, les solutions A et B ont été mélangées et le volume final a été porté à 1000 mL par ajout d'eau distillée.

❖ **Solution de Mac Even hépariné 1 %**

La solution de Mac Even hépariné 1 % a été obtenue en mélangeant 1mL d'héparine à 99 mL de Mac Even.

❖ **Solution de Mac Even hépariné 10 %**

L'héparine choay a été diluée au 1/10 (v/v) avec le Mac Even.

❖ **Tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5)**

Le tampon phosphate a été préparé en faisant dissoudre 8,9 g de phosphate disodique hydraté (Na₂HPO₄ ; H₂O) dans de l'eau distillée pour un volume final de 500 mL (solution A). Le phosphate monosodique hydraté (NaH₂PO₄ ; H₂O) (6,5 g) a été dissout dans de l'eau distillée pour un volume final de 500 mL (solution B). Le pH de la solution B a été ajusté à 6,5 avec la solution A.

❖ **Tampon phosphate (0,1 M ; pH 7,5)**

Deux solutions ont été initialement préparées : 8,91 g de phosphate disodique hydraté (Na₂HPO₄, H₂O) ont été dissout dans de l'eau distillée pour un volume final de 500 mL et 6,5 g de phosphate monosodique hydraté (NaH₂PO₄, H₂O) ont été dissouts dans de l'eau distillée

pour un volume final de 500 mL. A 500 mL de la solution de phosphate disodique hydraté ont été ajoutés 70 mL de la solution de phosphate monosodique hydraté, puis ajouté goutte à goutte jusqu'à l'obtention d'un pH de 7,5.

❖ **Solution de peroxyde d'hydrogène 50 mM**

La solution de peroxyde d'hydrogène a été obtenue en diluant 243 μL de peroxyde d'hydrogène 35 % dans 50 mL d'eau distillée.

❖ **Tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2)**

Le tampon carbonate a été préparé en faisant dissoudre 4,5 g de carbonate de sodium ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) et 4,2 g de carbonate monosodique (NaHCO_3) dans 500 mL d'eau distillée. Le pH de la solution a été ramené à 10,2 avec de la soude (1N) et le volume complété à 1000 mL avec de l'eau distillée.

❖ **Solution d'adrénaline 0,6 mM**

La solution d'adrénaline a été obtenue en dissolvant 6 mg d'adrénaline dans 100 mL d'eau distillée.

❖ **Solution d'acide trichloro-acétique 20 %**

Pour préparer la solution d'acide trichloro-acétique (TCA) 20 %, 20 g de TCA ont été introduits dans un erlenmeyer de 100 mL contenant 50 mL d'eau distillée. Après agitation, l'eau distillée a été ajoutée jusqu'au trait de jauge.

❖ **Solution d'acide thiobarbiturique 0,67 %**

La solution d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67 % a été préparée en dissolvant 0,67 g de TBA dans de l'eau distillée pour un volume final de 100 mL.

❖ **Solution de NaCl 0,9 %**

Pour préparer la solution de NaCl 0,9 %, 9 g de NaCl ont été dissouts dans 500 mL d'eau distillée. Le volume de la solution obtenue a été porté à 1000 mL par ajout d'eau distillée.

❖ **Solution de Sérum Albumine Bovin**

La solution de sérum albumine (SAB) (3 mg/mL) a été préparée en dissolvant 150 mg de SAB dans de l'eau distillée pour un volume final de 50 mL.

❖ **Préparation du Réactif d'Ellman**

Le réactif d'Ellman a été obtenu en faisant dissoudre 5 mg d'acide 2,2-dithio-5,5'- dinitrobenzoïque (DTNB) dans du tampon phosphate 0,1 M ; pH 6,5 pour un volume final de 250 mL.

❖ **Réactif de Biuret**

Le réactif de Biuret a été préparé en dissolvant 0,75 g de sulfate de cuivre ($\text{CuSO}_4, 5\text{H}_2\text{O}$) et 3 g de tartrate de sodium et de potassium dans 100 mL d'eau distillée (solution A). Ensuite, 15 g d'hydroxyde de sodium ont été dissouts dans 100 mL d'eau distillée (solution B). Les solutions A et B ainsi obtenues ont été mélangées et le volume final complété à 500 mL avec de l'eau distillée.

❖ **Solution de dichromate de potassium/acide acétique glacial**

La solution de dichromate de potassium 5 % a été préparée par dissolution de 2,5 g de dichromate de potassium dans 50 mL d'eau distillée. La solution de dichromate/acide acétique a été obtenue en mélangeant 50 mL de solution de dichromate de potassium 5 % et 150 mL d'acide acétique glacial pour faire un volume final de 200 mL.

❖ **Solution d'acide phosphorique à 2,5 %**

Pour préparer la solution d'acide phosphorique à 2,5 %, 2,5 mL d'acide phosphorique (85 %) ont été prélevés et le volume a été complété à 100 mL avec de l'eau distillée.

❖ **Solution de sulfanilamide 1 %/acide phosphorique 2,5 %**

La sulfanilamide (1 g) a été dissoute dans de l'acide phosphorique 2,5 % pour un volume final de 100 mL.

❖ **Solution de naphthyléthylènediamide 0,1 %**

La solution de naphthyléthylènediamide (NED) 0,1 % a été préparée en dissolvant 0,1 g de NED dans de l'eau distillée pour un volume final de 100 mL.

❖ **Réactif de Griess**

Pour préparer le réactif de Griess, 100 mL de sulfanilamide 1 % / acide phosphorique 2,5 % ont été ajoutés dans 100 mL de naphthyléthylènediamide 0,1 % pour un volume final de 200 mL.

❖ **Solution de DMEM/Ham F12**

Pour préparer 1 litre du milieu de culture, 10 g de poudre DMEM et 0,5 g de NaHCO_3 ont été dissouts dans 300 mL d'eau distillée. La Pénicilline a été ajoutée de manière à obtenir

une concentration finale de 100 UI/mL, puis le volume est complété à 1 litre avec l'eau distillée et le mélange obtenu a été aussitôt filtré sous une unité de filtration fonctionnant contenant des filtres stériles et en présence d'une pompe à vide. Le milieu a été immédiatement conservé dans les tubes Falcon stériles de 50 mL à 4°C.

❖ **Solution de formol 4 % tamponné**

Pour préparer cette solution de formol 4 % tamponné, 6,5 g de phosphate disodique hydraté (Na_2HPO_4 ; H_2O) et 4 g de phosphate monosodique hydraté (NaH_2PO_4 ; H_2O) ont été ajoutés à 100 mL de formaldéhyde (HCHO) 37 %. Le volume de la solution obtenue a été porté à 1 L par ajout d'eau distillée.

II.2.4- Activité de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* chez les rats normoglycémiques

L'activité de l'extrait sur l'hydrolyse des quelques sucres, l'absorption intestinale du glucose et sur la réaction du pancréas après une hyperglycémie provoquée a été évalué chez les rats normoglycémiques. Les rats mâles (30) âgés de 8 à 10 semaines, de masse comprise entre 180 à 200 g ont été répartis en 5 groupes de 5 animaux chacun par série expérimentale et répartis comme suit :

- Un groupe (ED) recevant de l'eau distillée à 10 mL/kg ;
- Le groupe témoin positif recevant le glibenclamide à la dose 5 mg/kg (Gli 5) pour le test du suivi glycémique et pour le test d'hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO) au glucose ou l'acarbose à la dose de 400 mg/kg (AC 400) pour le test de l'HGPO au maltose et à l'amidon ;
- Les groupes tests ont reçu l'extrait aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg (ES 50, ES 100 et ES 300).

II.2.4.1- Suivi glycémique

Après randomisation en fonction de la glycémie (glycémie à 0h), l'administration l'extrait aux différentes doses ainsi que du glibenclamide a permis d'évaluer la cinétique du glucose pendant 6 heures. Les glycémies ont été prises à l'aide d'un glucomètre ACCU-CHEK® Active à 30 minutes, 1, 2, 3, 4 et 6 heures après administration (Figure 12).

II.2.4.2-Test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale

Les animaux des différents groupes ont été randomisés en fonction leurs glycémies de base prises au début de l'expérimentation. L'administration par voie orale de l'extrait suivie

30 minutes après de celle du glucose, du maltose ou de l'amidon a permis d'évaluer l'activité de *E. senegalensis* sur l'activité des enzymes qui hydrolysent les sucres et l'absorption intestinale du glucose. Les glycémies des différents groupes ont été prises à l'aide d'un glucomètre ACCU-CHEK[®] Active à 30, 60, 90, 120 et 180 minutes après administration du glucose (5 g/kg), du maltose (5 g/kg) ou de l'amidon (3 g/kg). La courbe d'évolution du taux de glucose a été tracée en fonction du temps et l'aire sous la courbe (AUC) correspondante a été déterminée à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 8.0.1. L'expérimentation a été répétée sur les mêmes animaux avec un écart d'une semaine. (Figure 12).

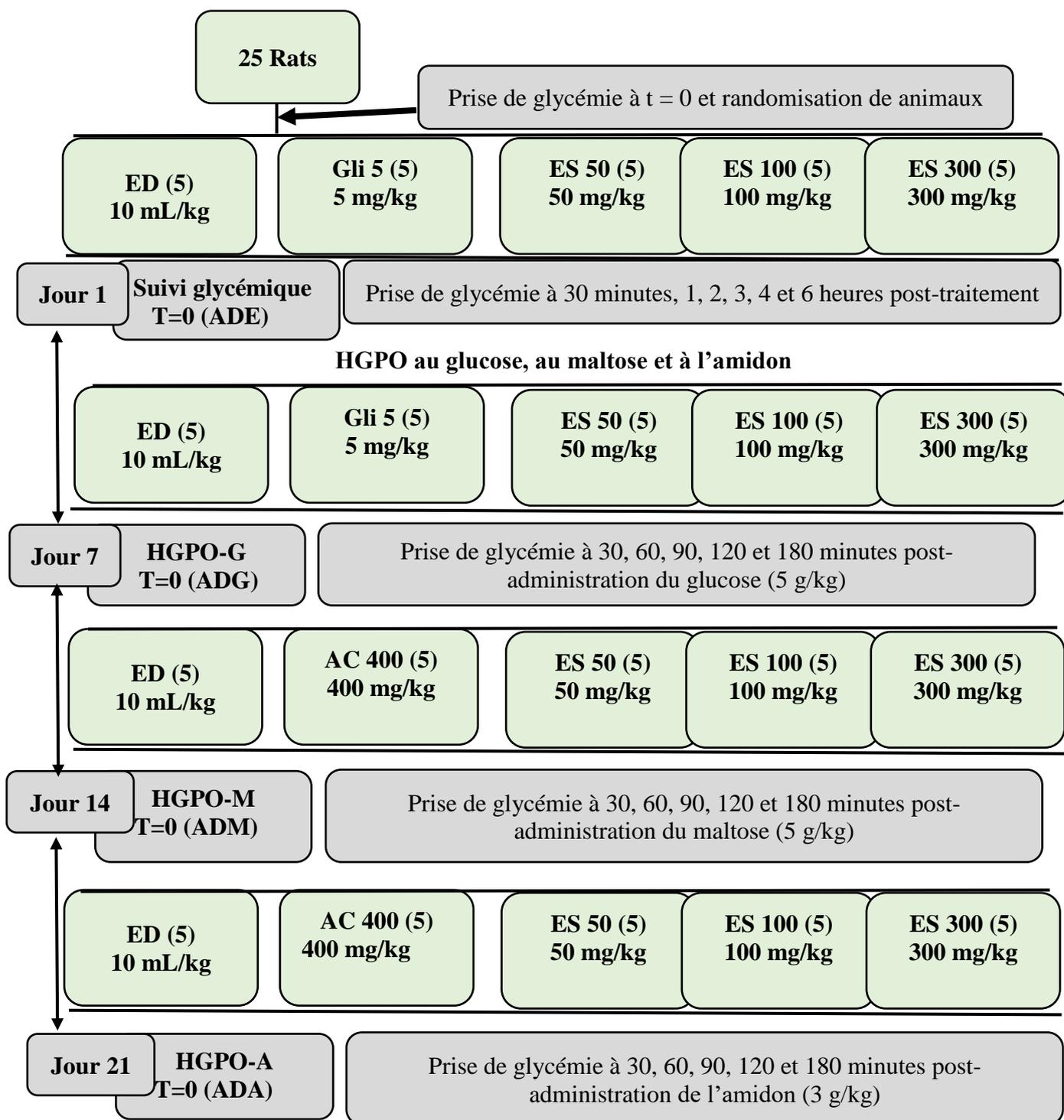


Figure 12 : Protocole expérimental des tests hypoglycémisants de *E. senegalensis* sur les rats normoglycémiques.

ADE, ADG, ADM, ADA : Administration de l'extrait de plante, du glucose, du maltose et de l'amidon ;
Gli 5 : rats ayant reçu le glibenclamide à la dose de 5 mg/kg ; **AC 400 :** rats ayant reçu l'acarbose à la dose de 400 mg/kg ; **ES 50, 100 et 300 :** rats ayant reçu l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg ; **HGPO-G, M, A :** Hyperglycémie provoquée par voie orale au glucose (5 mg/kg), au maltose (5 mg/kg) et à l'amidon (3 mg/kg).

II.2.5- Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* chez les rats hypertendus diabétiques

II.2.5.1- Induction de l'hypertension artérielle et du diabète

Un groupe de rats normoglycémiques (75) âgés de 9-12 semaines ont été rendu hypertendus par administration quotidienne, à intervalle de 30 minutes et pendant 42 jours, des solutions de sucrose 15 % suivi d'alcool 40° par gavage aux doses respectives de 1,5 g/kg et de 5 g/kg. Un autre groupe (10 rats) recevait de l'eau distillée à 10 mL/kg en même temps. Au jour 43, cinq (5) rats recevant la solution de sucrose et d'alcool ont été choisis de façon aléatoire pour vérifier l'installation de l'hypertension artérielle. Les rats hypertendus (55) ont reçu par voie intraveineuse (veine dorsale du pénis), après 12 heures de jeun non hydrique, la solution de streptozotocine (STZ) à la dose de 35 mg/kg et ceux traités à l'eau distillée, une solution de NaCl 0,9 %. La glycémie de chaque rat a été déterminée 14 jours après administration de la STZ à l'aide d'un glucomètre et de bandelettes de marque ACCU-CHEK ® Active. Les rats présentant une glycémie supérieure ou égale à 126 mg/dL ont été considérés comme hypertendus diabétiques (45) et ont été soumis à deux séries expérimentales. Les pourcentages de décès étaient de 20,00 % et de 18,18 % après induction de l'hypertension artérielle et le diabète respectivement.

II.2.5.2- Répartition et traitement des animaux

❖ La première série expérimentale comprenait 20 rats hypertendus diabétiques, repartis en 4 groupes de 5 animaux chacun et traité dès la détection des pathologies pendant 28 jours comme suit :

- Un groupe témoin hypertendu diabétique (THD) recevant de l'eau distillée à 10 mL/kg *per os* ;
- Un groupe témoin positif (TMN) recevant, la metformine (200 mg/kg) suivi de la nifédipine (10 mg/kg) *per os* ;
- Deux groupes essai (ES 100 et ES 200) recevant l'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux doses de 100 et de 200 mg/kg, respectivement *per os* ;
- Un groupe formé de cinq animaux normotendus et normoglycémiques recevant de l'eau distillée (10 mL/kg) *per os*, constituant ainsi le groupe témoin normal (TN) a été ajouté.

❖ La deuxième série expérimentale était constituée de 25 rats hypertendus diabétiques et reparti en 5 groupes de 5 animaux chacun, laissé sans traitement, mais continuant de recevoir le sucrose et l'alcool pendant quatre semaines pour l'installation des complications

Au terme des 4 semaines, les tests de motivation et de performance sexuels ainsi que ceux d'anxiété, de dépression, de mémoire et de sensibilité à l'insuline ont été effectués pour vérifier l'installation des complications, puis les animaux ont été répartis et traités comme suit :

- Un groupe témoin hypertendu diabétique (THD) recevant de l'eau distillée à 10 mL/kg *per os* ;
- Un groupe témoin positif (TMN) recevant, la metformine (200 mg/kg) suivi de la nifédipine (10 mg/kg) ;
- Trois groupes essais (ES 50, ES 100 et ES 300) recevant l'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg respectivement ;

Un groupe recevant de l'eau distillée (10 mL/kg) *per os* ; constituant ainsi le groupe témoin normal (TN) a été associé. Ces différents groupes ont été traités pendant quatre semaines. Les glycémies des animaux à jeun a été prise au début et à la fin de chaque semaine (jours 1, jour 7, jour 14 et jour 28). Le jour du sacrifice les animaux ont été anesthésiés à de l'uréthane (15 %) et les paramètres hémodynamiques (PAS, PAD et FC) ainsi que l'électrocardiogramme ont été enregistrés par la méthode directe. Les animaux ont été ensuite sacrifiés par rupture de la carotide. Une partie du sang artérioveineux a été recueilli dans les tubes secs pour les analyses biochimiques sériques et l'autre partie dans les tubes contenant l'EDTA pour les analyses hématologiques. Les organes tels que l'aorte, le cœur, le foie, les reins, le cerveau, les testicules, les épидидymes, la vésicule séminale et la prostate ont été prélevés et pesés. La queue de l'épididyme a été dilacérée dans une solution de NaCl 0,9 % pour évaluer le nombre, la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes. Une partie de ces organes a été homogénéisée dans des tampons spécifiques pour les analyses biochimiques tissulaires et l'autre partie ainsi que le pancréas ont été fixées dans du formol à 4 % pour les analyses histologiques (Figure 13).

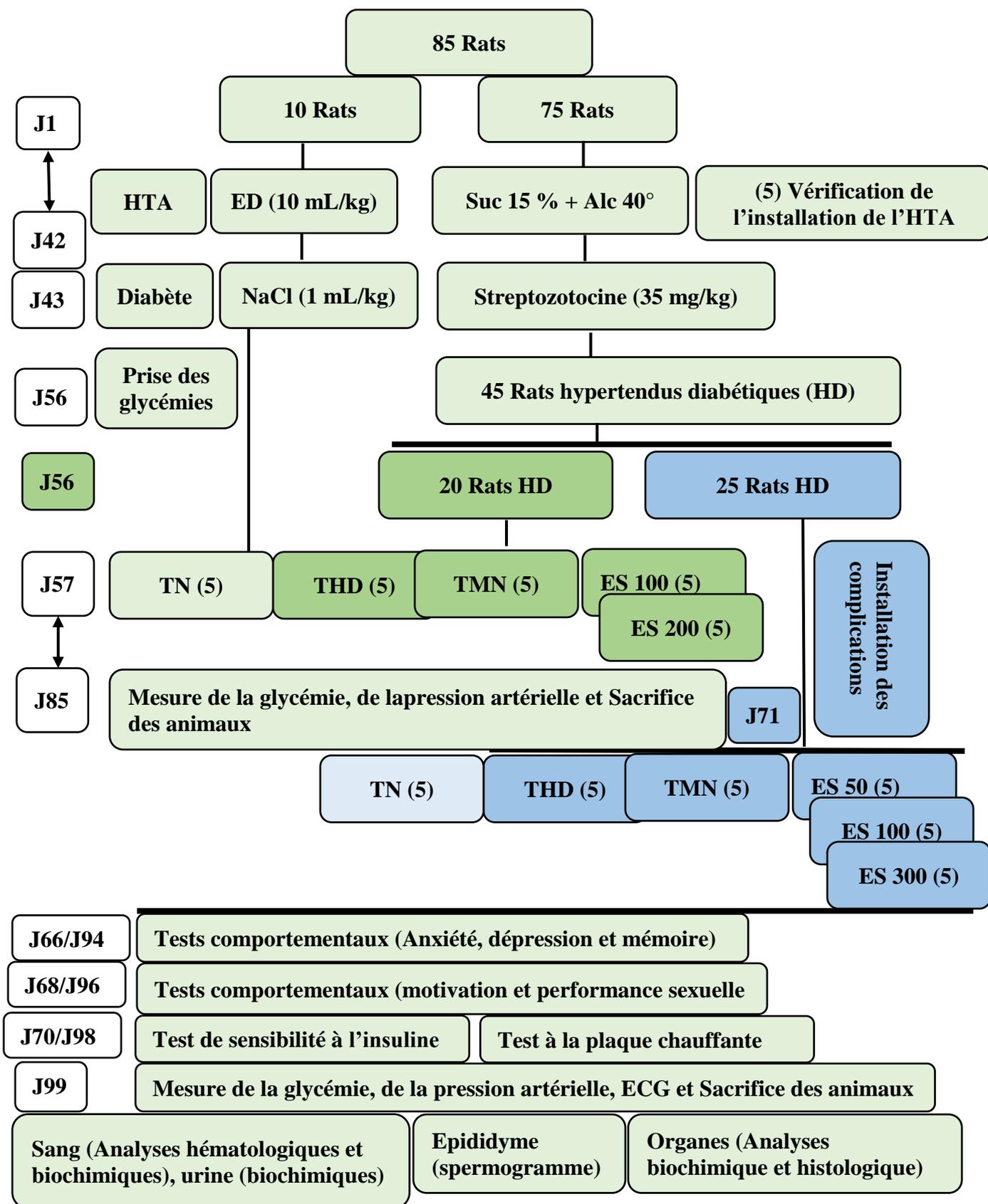


Figure 13 : Schéma synoptique du protocole expérimental.

ECG : Electrocardiogramme, ED : Eau distillée, HD : Hypertendus diabétiques, Suc 15 % + Alc 40° : Sucrose 15 % (1,5 g/kg) + Alcool 40° (5 g/kg), HTA : hypertension artérielle, J : Jour.

II.2.5.3-Evaluation de quelques paramètres pendant et après le traitement

➤ **Masse corporelle**

Les animaux ont été pesés une fois par semaine pour apprécier l'activité de l'extrait de *E. senegalensis* sur le gain pondéral par rapport à leurs poids initiaux. Le gain pondéral a été calculé suivant la formule ci-dessous.

$$\text{Gain pondéral (\%)} = \frac{(m_i - m)}{m} \times 100$$

m_i = masse au jour i (g) ; m = masse initiale (g)

➤ **Excrétion urinaire**

Chaque semaine, les animaux ont été logés pendant 48 heures dans les cages métaboliques, la consommation alimentaire et hydrique a été déterminée. La quantité d'urines de 24 heures a également été mesurée, puis centrifugés à 3000 tr/minutes à 4°C pendant 15 minutes, le surnageant recueilli a servi pour le dosage de quelques paramètres tels que le glucose, la créatinine, et l'acide urique, l'urée et les ions (Ca^{2+} , Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , PO_4^{3-}) dans le but de déterminer les atteintes rénales.

➤ **Sensibilité à l'insuline**

Avant le début du traitement et trois (3) jours avant le sacrifice, l'insuline (100 UI/mL) semi-lente préalablement dilué dans du NaCl 0,9 % a été administrée par voie intrapéritonéale à la dose unique de 0,2 UI/kg dans le but vérifier l'insulino-sensibilité. Les glycémies des animaux ont été mesurées avant et à 10, 20, 30 et 60 minutes après injection de l'insuline.

➤ **Mesure de la glycémie pendant les périodes expérimentales**

La glycémie des animaux à jeun a été mesurée au début et à la fin de chaque semaine durant le traitement (jours 1, jour 7, jour 14, jour 21 et jour 28), ce qui a permis de tracer la courbe d'évolution glycémique.

➤ **Tests de motivation et performance sexuels**

Il a été évalué les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le comportement sexuel (paramètres de motivation et de performance sexuelle). Pour le test, un rat mâle non à jeun, a été placé en acclimatation dans une grande cage (50 x 30 x 20 cm) propre pendant 5-10 minutes. La femelle en chaleur a ensuite été introduite et laissée en présence du mâle pendant 30 minutes. Durant ce temps, les paramètres de copulation ont été enregistrés.

- **Le temps de latence de la monte (TLM)** : qui est le temps qui sépare l'introduction d'une femelle dans la cage et la première monte ;
- **Le temps de latence de l'intromission (TLI)** qui est le temps qui sépare l'introduction de la femelle et la première intromission ;
- **Le temps de latence de l'éjaculation (TLE)** qui est le temps qui sépare la première intromission de la première éjaculation ;
- **La fréquence des montes (FM)** qui correspondait au nombre de montes, avec ou sans intromissions précédant une éjaculation au cours du temps d'observation ;
- **La fréquence des intromissions (FI)** qui correspondait au nombre d'intromissions précédant une éjaculation au cours du temps d'observation ;
- **La fréquence des éjaculations (FE)** qui est le nombre d'éjaculations enregistrées au cours du temps d'observation ;

➤ **Force musculaire**

Elle a été évaluée grâce au test d'agrippement, ce test a été effectué avant et après le traitement (J68-J96) pour évaluer la force musculaire des animaux des différents groupes. Il a consisté à suspendre l'animal (agrippement) à une barre de fer maintenue horizontale et fixé par deux morceaux de planche (Figure 14). Le test a été répété 3 fois par animal à intervalle de 30 secondes et la moyenne du temps passé retenue.



Figure 14 : Rat soumis au test d'agrippement (Photo prise par Bidingha à Goufani, Juin 2019).

➤ **Tests du comportement nerveux**

Elle a été déterminée par les tests neurocomportementaux qui permettent d'évaluer l'état psychologique des rats.

- **Sensibilité à la chaleur**

Avant le début du traitement et cinq (5) jours avant le sacrifice, le test à la plaque chauffante a été réalisé chez les animaux des différents groupes pour évaluer leur sensibilité à

la chaleur. Ce test a consisté à poser le rat sur une surface chauffante ($53\pm 2^{\circ}\text{C}$) et le temps de latence de léchage de l'une de ses pattes postérieures a été noté.

- **Le test de la reconnaissance d'objet dans l'arène ouverte**

- ✓ **Principe**

Ce test a été décrit par Ennaceur et Delacour en 1988. Il repose sur la tendance naturelle des rongeurs à explorer plus un objet nouveau (m) par rapport à un objet familier (n). Il met en jeu des processus de mémoire à court terme et permet l'évaluation de la mémoire de reconnaissance en trois jours (Figure 14).

- ✓ **Mode opératoire**

Le test de la reconnaissance d'objets dans l'arène ouverte comporte trois phases : l'habituation, l'acquisition et la rétention. Le premier jour du test a été dédié à l'habituation. Les rats ont été d'abord individuellement familiarisés avec l'arène ouverte pendant 5 minutes, pour réduire le stress dû à la néophobie (Ennaceur et Delacour, 1988). La deuxième phase du test ou phase d'acquisition, a commencé 24 heures après la séance d'habituation. Dans cet essai qui a duré 5 minutes également, les animaux ont été placés en présence de deux objets identiques (A+A) situés à deux angles opposés de l'arène ouverte pour une exploration libre. Un essai de rétention a eu lieu 24 heures après la phase d'acquisition. Cette phase a été effectuée de la même manière que celle de l'acquisition, sauf que cette fois-ci un des objets (A) a été remplacé par un nouvel objet (B) (Figure 15).

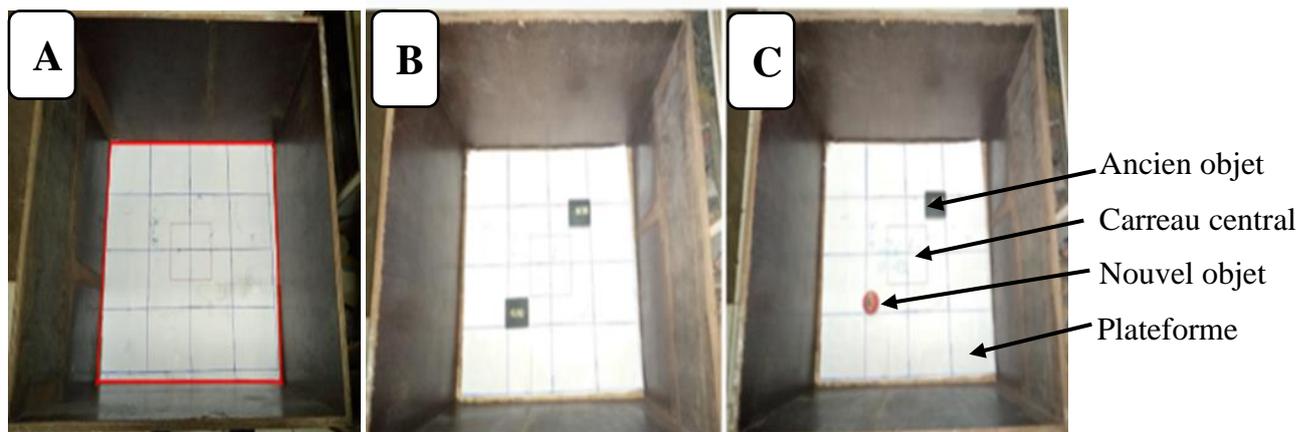


Figure 15 : Dispositif expérimental pour le test de l'arène ouverte. A= Phase d'habituation ; B= phase acquisition ; C= Phase de rétention. (Photo prise par Bidingha à Goufani, Juin 2019).

Les temps d'exploration de chacun des deux objets n et m ont été enregistrés et noté Tn et Tm respectivement. On considère que l'animal a exploré lorsqu'il a dirigé son museau vers

l'objet à au moins 2 cm de celui-ci. Lorsque l'animal s'assoit sur l'objet ou tourne autour de ce dernier, cela n'est pas considéré comme une exploration. L'indice de reconnaissance (IR) a été calculé suivant la formule ci-dessous :

$$IR = \frac{T_m}{T_n + T_m} \times 100$$

T_n : temps d'exploration du nouvel objet ; **T_f** : temps d'exploration de l'objet familier.

- **Test du labyrinthe en croix surélevé**

- ✓ **Principe**

Le test du labyrinthe en croix surélevé développé par Blodgett et McCutchen (1948) permet d'évaluer le comportement d'alternance spontanée des animaux. L'alternance spontanée est un test qui repose sur un système motivationnel intrinsèque d'investigation et de curiosité.

- ✓ **Mode opératoire**

Le dispositif expérimental est constitué de deux bras ouverts et deux bras fermés (Figure 16), le test comporte 3 phases : l'habituation, l'acquisition et la rétention. Les animaux ont été progressivement privés de nourriture pendant deux jours pour les maintenir à 80-85 % de leur poids corporel. Lors de la phase d'habituation, les animaux ont été familiarisés avec l'appareil pendant une période de 5 minutes, un renforcement alimentaire a été placé dans chacun des bras d'arrivée du labyrinthe pour favoriser l'exploration. Pour cela, chaque rat a été individuellement placé dans le compartiment de départ. Après 15 secondes, les portes coulissantes donnant accès aux bras d'arrivée du labyrinthe ont été ouvertes permettant à l'animal de se déplacer dans l'un ou l'autre des bras d'arrivée du labyrinthe indiquant ainsi son bras préféré.



Figure 16 : Dispositif expérimental du test au labyrinthe en croix surélevé (Photo prise par Bidingha à Goufani, Juin 2019)

Les paramètres suivants ont été relevés pour chaque animal pendant la première phase : le temps de latence pour choisir un bras (indique l'amélioration ou non de la mémoire) ; le

nombre d'entrée dans le bras préféré et le bras discriminé (indique l'augmentation ou non de l'exploration) ; le temps passé dans les bras préférés et discriminés (indique la mémoire ; la capacité de rétention) (Blodgett et McCutchen, 1948).

Lors de la phase d'acquisition, le couloir du bras discriminé par l'animal a été fermé et un renforçateur (nourriture) a été placé dans le couloir du bras choisi par l'animal. L'animal a été placé dans le compartiment de départ et pour une exploration libre de 5 minutes. Les paramètres qui ont été notés sont les suivants :

- Le temps passé dans le bras préféré ;
- Le temps passé dans le bras discriminé ;

Pendant la phase de rétention, chaque rat a été placé pour une durée de 5 minutes dans le bras de départ et tous les bras du dispositif ont été ouverts. La nourriture était placée dans les deux bras d'arrivés. Le paramètre évalué pendant les 5 minutes d'observation pour chaque rat a été le temps passé dans les bras préférés et discriminés ;

- **Test de la nage forcée**
- **Principe**

C'est un test comportemental qui permet d'évaluer la dépression chez les rongeurs. Ce test a été effectué suivant le protocole décrit par Erika *et al.* (2003).

✓ **Mode opératoire**

Un réservoir (seau d'environ 50 cm) a été rempli d'eau à température ambiante, la hauteur de l'eau était de 35 cm, pour s'assurer que l'animal ne se serve pas de ses membres inférieurs pour se maintenir à la surface, et donc l'obliger à nager. L'animal était considéré immobile lorsqu'il flottait en position horizontale et ne réalisait que des mouvements de faible amplitude suffisant à maintenir sa tête hors de l'eau (Figure 17). Le test de la nage forcée (TNF) s'est déroulé en deux phases séparées par un intervalle de 24 heures : une phase du pré-test d'une durée de 15 minutes et la phase du test proprement dit d'une durée de 5 minutes durant laquelle les temps d'immobilité et de nage ont été enregistrés.



Figure 17 : Photographie d'un animal réalisant le test de la nage forcée (Photo prise par Bidingha à Goufani, Juin 2019).

- **Test de la suspension caudale**

- ✓ **Principe :**

La suspension d'un rat à l'envers conduit à un comportement caractéristique d'immobilité après une lutte momentanée initiale, et l'immobilité affichée par ces rongeurs reflète le désespoir comportemental.

- ✓ **Mode opératoire**

Le dispositif expérimental était constitué d'une barre de fer horizontale à mi-hauteur du sol et suspendue par deux morceaux de planche. Les animaux ont été suspendus tour à tour grâce à l'extrémité de la queue (à 1cm du bout de la queue) pendant 6 minutes (Figure 18). Après une période de mobilité, l'animal s'immobilise et a adopté un comportement dit de désespoir (Steru *et al.*, 1985). Le paramètre évalué était le temps d'immobilité durant les quatre dernières minutes.



Figure 18 : Photographie d'un animal réalisant le test de la suspension caudale (Photo prise par Bidingha à Goufani, Juin 2019).

II.2.5.4- Mesure des paramètres hémodynamiques et de l'activité électrique du cœur

➤ Préparation des animaux

Au terme des quatre semaines de traitement, les animaux des différents lots ont été anesthésiés par injection intra-péritonéale d'uréthane à la dose de 1,5 g/kg. Chaque animal a été fixé en décubitus dorsal sur une planche de liège et le pénis a été sorti. Après localisation et incision de la veine péniennne, elle a été intubée à l'aide d'un cathéter relié à une seringue contenant du Mac Even hépariné (10 %) qui a été injecté à raison de 0,1 mL/100 g de poids corporel. Une incision médiane et longitudinale de la région du cou a été pratiquée et les muscles sternohyoïdiens et la trachée ont été écartés pour mettre la carotide en évidence. La carotide a été délicatement dégagée des fibres nerveuses et deux fils d'attente ont été placés à l'extrémité cardiaque et céphalique. La ligature du côté céphalique a été serrée suivie d'une injection du Mac Even hépariné. Un clamp vasculaire a été placé le plus bas possible vers le cœur en arrière du 2ème fil d'attente. Une incision a été réalisée entre la première ligature et le second fil d'attente. L'embout libre du cathéter relié au transducteur a été introduit dans la carotide en direction du cœur et maintenu en place par la deuxième ligature.

➤ Enregistrement de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'ECG

Le transducteur, relié à l'enregistreur hémodynamique de type MP 35, est un capteur possédant une membrane ultra-sensible capable de convertir en signaux électriques, les moindres variations mécaniques de la pression artérielle de l'animal. Le dôme du transducteur étant rempli de liquide physiologique (Mc Even hépariné 1 %), de même que la canule qui a été fixée à la carotide du rat. Pour un maximum de sensibilité, ce système est dépourvu de toute bulle d'air. L'enregistreur hémodynamique connecté au transducteur envoie les signaux vers un ordinateur contenant le logiciel « Biopac Student Lab de type MP 35 » qui permet de visualiser les différents tracés enregistrés sur un écran. Les électrodes sont placées sur la queue (neutre), une patte postérieure, et une antérieure avant le début de l'enregistrement. Le retrait du clamp entraîne un engouffrement du sang dans le cathéter. Une période d'équilibration de 30 minutes a été observée et la pression artérielle, la fréquence cardiaque ainsi que l'électrocardiogramme ont été enregistrées pendant 30 autres minutes (Figure 19).



Figure 19 : Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

1 : transducteur ; 2 : rat ; 3 : enregistreur Biopac MP 35 ; 4 : ordinateur.

II.2.5.5- Evaluation de quelques paramètres du spermogramme

Quelques paramètres du spermogramme ont permis d'évaluer les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la qualité et la quantité des spermatozoïdes

- **Nombre et mobilité des spermatozoïdes**

- ✓ **Principe**

Le principe est basé sur le dénombrement et la mobilité des spermatozoïdes contenus dans la queue de l'épididyme au microscope.

- ✓ **Mode opératoire**

Après le sacrifice, la queue de l'épididyme gauche de chaque animal a été immédiatement prélevée et dilacérée dans un verre à pied contenant 10 mL de NaCl 0,9 % préalablement incubé dans un bain-marie à 33 °C. Vingt (20) µL de la solution obtenue, ont été prélevés, déposés sur une cellule de Malassez et recouverte d'une lamelle. L'observation a été faite au microscope optique au grossissement 400X. Les spermatozoïdes mobiles et immobiles ont été comptés sur 5 champs au hasard (Ngoula *et al.*, 2007). Le pourcentage des formes mobiles a été déterminé à partir de la formule suivante

$$\text{Spermatozoïdes mobiles (\%)} = \frac{\text{Nombre de spermatozoïdes mobiles}}{\text{Nombre total de spermatozoïdes}} \times 100$$

Le nombre de spermatozoïdes a été déterminé grâce à la formule utilisée par Sultan *et al.*, (1982).

$$N = \frac{X \times Fd \times 10^6}{5}$$

X = nombre de spermatozoïdes dénombré dans 5 quadrillés de 20 petits carrés de la cellule de Malassez ; **Fd** = facteur de dilution (20) ; **N** = nombre de spermatozoïdes.

- **Viabilité des spermatozoïdes : coloration à l'éosine**

- ✓ **Principe**

Cette coloration est basée sur le principe de la perméabilité des spermatozoïdes morts à l'éosine. Les spermatozoïdes morts ayant une membrane lésée sont colorés en rouge tandis que les spermatozoïdes vivants sont blancs.

- ✓ **Mode opératoire**

Vingt (20) µL du dilacérât et 10 µL d'éosine aqueuse 0,5 % ont été respectivement prélevés, déposés sur une lame porte objet puis recouvert par une lamelle. Le pourcentage de spermatozoïdes viables a été déterminé après 2 minutes en comptant 100 spermatozoïdes par animal au microscope à un grossissement de 400X.

II.2.5.5- Evaluation du poids relatif des organes

Les organes tels que l'aorte, le cœur, le foie, les reins, le cerveau, les testicules, l'épididyme, la vésicule séminale, la prostate et le pénis ont été prélevés et pesés pour le calculer du poids relatif de ces organes a été déterminé selon la formule suivante :

$$\text{Poids relatif (\%)} = \frac{\text{Masse de l'organe}}{\text{Masse de l'animal}} \times 100$$

Le pancréas et une partie de l'aorte, du cœur, du foie, du rein, du cerveau, du testicule, de l'épididyme, de la vésicule séminale ont été fixés directement dans du formol 4 % tamponné pour une analyse histologique ultérieure.

II.2.6- Analyses biochimiques

II.2.6.1- Préparation des échantillons

Après l'enregistrement des paramètres hémodynamiques, le sang a été obtenu par rupture de la carotide. Une partie du sang a été recueilli dans les tubes à EDTA pour la détermination de quelques paramètres hématologiques et l'autre dans les tubes secs, qui a été centrifugé à 3000 tr/minute pendant 15 minutes. Le surnageant a été recueilli dans les tubes eppendorf pour le dosage de quelques paramètres biochimiques sériques (glucose, insuline, transaminases,

Phosphatase alcaline, γ -GT, le profil lipidique, albumine, bilirubine, créatinine, acide urique, urée, testostérone, ions (Ca^{2+} , Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , PO_4^{3-}).

Une portion (0,4 g) du foie, des reins, du cerveau, de la vésicule séminale, du testicule, (0,2 g) de cœur, prostate, épидидyme et (0,1 g) de l'aorte ont été prélevés et broyée dans un mortier en porcelaine. Le Tris-HCl 50 mM a été ajouté au foie, reins, cerveau, le Mac Even au cœur, aorte et pénis, le PBS à la prostate, le tampon phosphate de sodium au testicule, le tampon phosphate de potassium à l'épididyme, l'eau distillée à la vésicule séminale. Les homogénats obtenus ont été centrifugés à 3000 tr/minute pendant 25 minutes à 4°C. Le surnageant a été recueilli dans des tubes eppendorfs préalablement étiquetés puis conservé à -20°C pour le dosage de quelques paramètres tissulaires (glutathion, malondialdéhyde, catalase, superoxyde dismutase, nitrite, le profil lipidique cardiaque, le cholestérol testiculaire et le fructose vésicule)

II.2.6.2- Protocoles de dosage

II.2.6.2.1- Dosage du glucose

➤ Principe

Le β -D-glucose est oxydé en peroxyde d'hydrogène par le glucose oxydase (GOD). Le peroxyde d'hydrogène oxyde des substrats chromogènes et forme un complexe coloré en présence de la peroxydase (POD). L'absorbance mesurée à 510 nm est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon.

➤ Mode opératoire

Les tubes ont été remplis suivant le protocole de dosage du kit *LABKIT* (LKBSDTT₄₆, Espagne) comme indiqué dans le Tableau II.

Tableau II : Protocole de dosage du glucose

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (μL)	10	-	
Standard (μL)	-	10	
Echantillon (μL)	-	-	10
Réactif de travail (μL)	1000	1000	1000

Les tubes ont été agités et incubés à température ambiante pendant 10 minutes. Les absorbances ont été lues contre le blanc à 510 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre de marque URIT 810.

La concentration sérique du glucose dans chaque échantillon a été calculée suivant la formule :

$$[\text{Glucose}] = \frac{\text{Abs } \text{echantillon} - \text{Abs Blanc}}{\text{Abs Standard} - \text{Abs Blanc}} \times C$$

[Glucose] = concentration de glucose (mg/dL) ; Abs =Absorbance ; C = Concentration du standard (100 mg/dL).

II.2.6.2.14- Dosage de l'insuline par la méthode *ELISA* sandwich

➤ Principe

La technique permettant de visualiser, à partir d'un échantillon les réactions (corps étrangers) et un anticorps pour fixation à l'anticorps. La réaction se produisant entre l'antigène marqué (insuline du kit qui est marqué à une enzyme) et l'antigène à doser (insuline à doser) pour la fixation compétitive sur un nombre de sites limités d'un anticorps spécifique. Après compétition, les molécules non fixées sont éliminées et l'ajout du substrat de l'enzyme permet une réaction enzymatique aboutissant à la formation d'un complexe coloré inversement proportionnelle à la quantité de testostérone à doser.

➤ Mode opératoire

Le dosage a été effectué à l'aide du kit *Rat Insulin* (INS). Les différents tubes ont été remplis et traités suivant la méthode décrite dans le protocole *CUSABIO* (CSB-E05070r, USA).

Tableau III : Protocole d'étalonnage pour le dosage de l'insuline

C (nIU/mL)	0	15,60	31,20	62,50	125	500	1000
Standard/Echantillon (μL)	100	100	100	100	100	100	100
Le mélange a été homogénéisé et incubé à 37°C pendant 120 minutes							
Anti-Insuline biotine (μL)	100	100	100	100	100	100	100
Le mélange a été homogénéisé légèrement pendant 30 secondes et incubé à 37°C pendant 60 minutes Le surnageant a été éliminé et la plaque a été lavé 3 fois séché pendant 3 minutes							
HRP-Avidine	100	100	100	100	100	100	100
Le mélange a été homogénéisé légèrement pendant 30 secondes et incubé à 37°C pendant 60 minutes Le surnageant a été éliminé et la plaque a été lavé 3 fois séché pendant 3 minutes							
TMB Substrate (μL)	100	100	100	100	100	100	100
Le mélange a été couvert et incubé à 25°C pendant 20 minutes							
Solution stop (μL)	50	50	50	50	50	50	50

Les densités optiques ont été lues à l'aide d'un lecteur de plaque à 450 nm. La courbe d'étalonnage a été obtenue en faisant correspondre l'absorbance des tubes étalons à la quantité d'insuline (Figure 20).

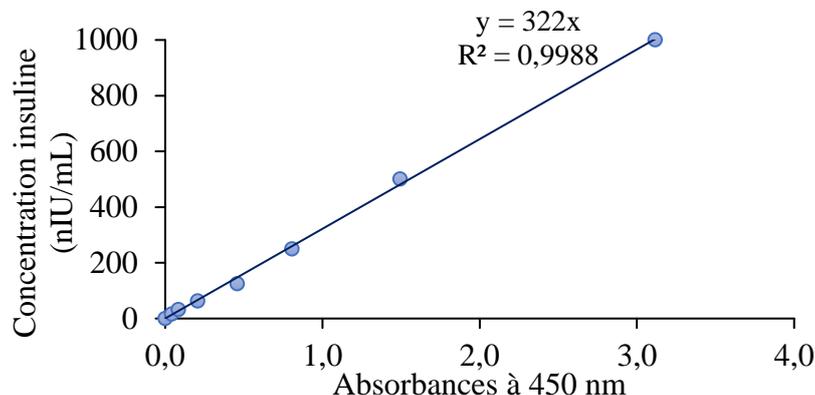


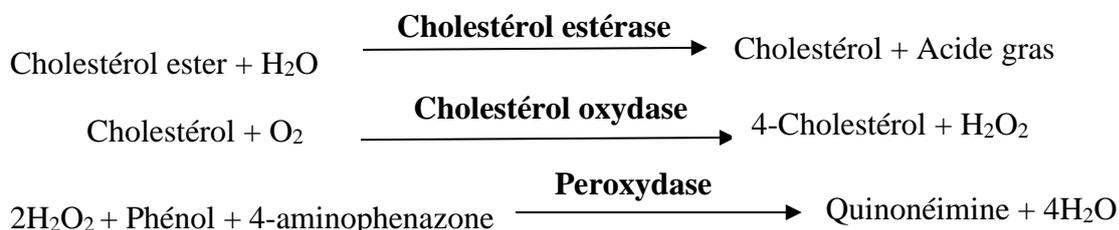
Figure 20 : Courbe d'étalonnage de l'insuline.

La quantité d'insuline contenue dans chaque échantillon a été déterminée à partir de l'équation de droite $y = 322x$.

II.2.6.2.2- Dosage du cholestérol total

➤ Principe

Le cholestérol est présent dans le sérum sous forme d'ester de cholestérol et de cholestérol libre. L'ester de cholestérol est hydrolysé par le cholestérol oxydase pour former le peroxyde d'hydrogène qui réagit avec le phénol et le 4-aminoantipyrine formant ainsi la quinonéimine. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle au taux de cholestérol présent dans l'échantillon.



Le protocole de dosage a été fourni par le kit *LABKIT* (LKBSDTT₄₈, Espagne). Les tubes ont été remplis comme indiqué dans le tableau IV.

Tableau IV : Protocole de dosage du cholestérol total

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	10	-	-
Standard (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
Réactif de travail (µL)	1000	1000	1000

Après agitation, le mélange a été incubé à température ambiante pendant 10 minutes. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre le blanc à l'aide d'un spectrophotomètre de marque URIT 810.à 500 nm.

Le taux sérique de cholestérol total dans chaque échantillon a été calculé suivant la formule :

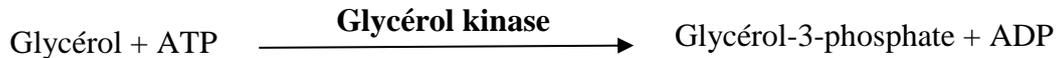
$$[\text{Chol} - \text{T}] = \frac{\text{Abs échantillon} - \text{Abs Blanc}}{\text{Abs Standard} - \text{Abs Blanc}} \times C$$

[Chol-T] = Concentration de cholestérol total (mg/dL) ; Abs = Absorbance ; C = Concentration du standard (200 mg/dL).

II.2.6.2.3- Dosage des triglycérides

➤ Principe

Les triglycérides après hydrolyse par une lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est converti en glycérol-3-phosphate (G3P) et en adénosine-5-diphosphate (ADP) par la glycérol kinase et l'ATP. Le glycérol-3-phosphate (G3P) est ensuite converti par la glycérol phosphate déshydrogénase (GPO) en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec la 4-aminophénazone (4-AP) et le p-chlorophénol en présence de peroxydase (POD) pour donner un colorant rouge.



➤ Mode opératoire

Le protocole suivi pour le dosage est celui proposé par le kit *LABKIT* (LKBSDTT₄₉, Espagne). Les tubes ont été préparés comme résumé dans le Tableau V.

Tableau V : Protocole de dosage des triglycérides

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	10	-	-
Standard (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
Réactif de travail (µL)	1000	1000	1000

Les tubes ont été homogénéisés et incubés à température ambiante pendant 10 minutes. Les densités optiques ont été lues contre le blanc à l'aide d'un spectrophotomètre de marque URIT 810 à 546 nm.

La concentration en triglycéride a été déterminée par la formule :

$$[\text{TG}] = \frac{\text{Abs echantillon} - \text{Abs Blanc}}{\text{Abs Standard} - \text{Abs Blanc}} \times C$$

[TG]= Concentration de triglycérides (mg/dL) ; **Abs** = Absorbance ; **C** = Concentration du standard (200 mg/dL).

II.2.6.2.4- Dosage du HDL-cholestérol et détermination du LDL-cholestérol

Le dosage du HDL-Cholestérol s'est déroulé en deux étapes : une phase de précipitation et une phase de dosage.

➤ **Principe**

En présence d'ions Mg^{2+} , les LDL, les VLDL et les chylomicrons précipitent quantitativement par addition d'acide phosphotungstique et le HDL-cholestérol est dosé dans le surnageant selon le même principe que le cholestérol total.

➤ **Mode opératoire**

Pour la précipitation, 1000 µL de sérum ont été additionnés à 100 µL de précipitant du kit *LABKIT* (LKBSDTT₁₂, Espagne). L'ensemble a été laissé au repos pendant 10 minutes à température ambiante puis centrifugé pendant 20 minutes à 4000 tours/minute. Le surnageant obtenu après centrifugation a été prélevé. Pour le dosage, les différents tubes ont été complétés et traités comme résumé le Tableau VI.

Tableau VI : Protocole de dosage du HDL-Cholestérol

➤ Précipitation des VLDL et LDL-Cholestérol

	Echantillon
Echantillon (µL)	1000
Précipitant dilué (µL)	100

Le mélange a été agité et laissé à température ambiante pendant 10 minutes. Après incubation, les échantillons ont été centrifugés à 4000 tr/min pendant 20 minutes à 37°C. Le surnageant (échantillon) a été pipeté pour le dosage du HDL-Cholestérol.

➤ Quantification du HDL-Cholestérol

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	10	-	-
Standard (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
Réactif de travail (µL)	1000	1000	1000

Après agitation, le mélange a été incubé à 37 °C dans un bain-marie pendant 5 minutes. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues contre le blanc réactif au spectrophotomètre de marque URIT 810 à 500 nm.

La concentration de HDL-Cholestérol a été déterminée suivant la formule :

$$[\text{HDL} - \text{Chol}] = \frac{\text{Abs échantillon} - \text{Abs Blanc}}{\text{Abs Standard} - \text{Abs Blanc}} \times C$$

[HDL-Chol] = Concentration de HDL-Cholestérol (mg/dL) ; **Abs** = Absorbance ; **Con** = Concentration du standard (50 mg/dL).

➤ **Détermination du LDL-Cholestérol**

Les concentrations de LDL-Cholestérol ont été déterminées par calcul suivant la formule de Friedewald *et al.*, 1972 :

$$[\text{LDL} - \text{Chol}] = [\text{Chol} - \text{T}] - \frac{[\text{TG}]}{5} - [\text{HDL} - \text{Chol}]$$

[LDL-Chol] = Concentration de LDL-Cholestérol (mg/dL) ; **[Chol-T]**= Concentration de Cholestérol total (mg/dL) ; **[TG]**= Concentration de triglycérides (mg/dL); **[HDL-cho]** = Concentration de HDL-Cholestérol (mg/dL).

➤ **Détermination de l'index athérogène**

L'index athérogène (IA) a été déterminé par calcul suivant la formule de Youmbissi *et al.*, (2001) :

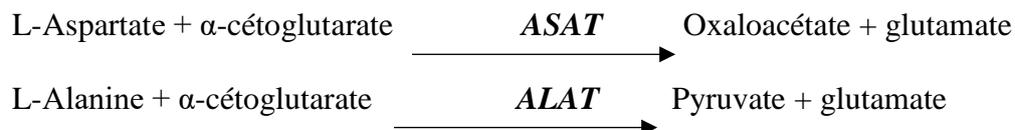
$$IA = \frac{[Chol - T]}{[HDL - Chol]}$$

IA = Index athérogène ; **[Chol-T]** = Concentration de Cholestérol total ; **[HDL-Chol]** = Concentration du HDL-Cholestérol.

II.2.6.2.6- Détermination de l'activité des transaminases

➤ **Principe**

L'Alanine Aminotransférase (ALAT) et l'Aspartate Aminotransférase (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 réagissent avec le NADH respectivement en présence de la LDH (Lactate Déshydrogénase) et de la MDH (Malate Déshydrogénase) pour former respectivement le lactate et le malate.



➤ **Mode opératoire**

Le dosage des transaminases a été réalisé à l'aide du kit *LABKIT* (LKBSDTT₀₉, Espagne). Les tubes ont été remplis comme l'indique le Tableau VII.

Tableau VII : Protocole de dosage de l'ALAT et l'ASAT

Echantillon (µL)	100
Réactif de travail (µL)	1000
Le contenu de chaque tube a été homogénéisé et incubé dans un bain-marie pendant 1 min à 37°C. Les absorbances des échantillons ont été lues contre l'eau distillée à 0, 1, 2 et 3 min avec un spectrophotomètre de marque URIT 810 à 340 nm.	

L'activité de l'ALAT et de l'ASAT a été déterminée par la formule suivante :

$$\text{Act. ALAT ou ASAT} = \Delta A \times 1750$$

Act. ALAT ou ASAT=Activité de l'ALAT ou de l'ASAT (UI/L) ; **1750** = Coefficient donné par le kit ; ΔA = Variation de l'absorbance ; $\Delta A = [(A1-A0) + (A2-A1) + (A3-A2)]/3$.

II.2.6.2.6- Dosage de la phosphatase alcaline

➤ **Principe**

En milieu alcalin, les phosphatases alcalines catalysent l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate en p-nitrophénol et en phosphate. La vitesse d'apparition du p-nitrophénol, suivie par la variation de l'absorbance à 405 nm, est proportionnelle à l'activité PAL du spécimen.

➤ **Mode opératoire**

La procédure a été réalisée suivant le protocole décrit par le kit *LABKIT* (LKBSDTT₂₅, Espagne). Les différentes substances ont été introduites dans des tubes à essai comme indiqué dans le Tableau VIII.

Tableau VIII : Protocole de dosage de la phosphatase alcaline

	Blanc	Echantillon
Eau distillée (µL)	10	-
Echantillon (µL)	-	10
Réactif de travail (µL)	1000	1000

Les solutions ont été mélangées et incubées pendant 1 minute à 37°C. L'absorbance des échantillons a été lue contre le blanc le sérum. Toutes les minutes pendant 3 minutes en utilisant un spectrophotomètre (URIT 810) à une longueur d'onde de 405 nm.

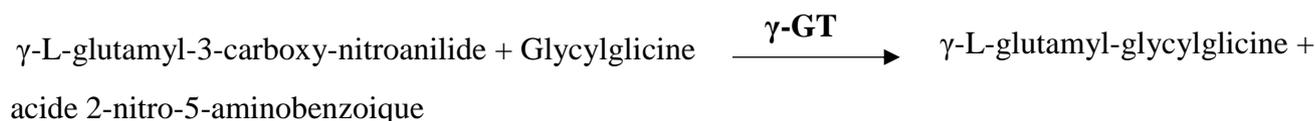
L'activité de la phosphatase alcaline (PAL) a été déterminée par calcul à l'aide d'un facteur fournit par le kit : **Act.PAL (U/l) = ΔA × F**

Act.PAL= Activité de la phosphatase alcaline ; **ΔA/min**= Variation de l'absorbance pendant 3 minutes = [(A1-A0) + (A2-A1) + (A3-A2)]/3 ; **F** = Facteur de calcul (**5054**) fournit par le kit.

II.2.6.2.7- Détermination de l'activité de la gamma-glutamyl-transférase

➤ **Principe :**

La γ-glutamyl transférase (γ-GT) catalyse le transfert du groupement γ-glutamyl du γ-glutamyl-p-nitroalidide en présence de la glycylglycine pour donner la γ-L-glutamyl-glycylglycine et l'acide 2-nitro-5-aminobenzoïque. L'acide 2-nitro-5-aminobenzoïque formé est proportionnel à la concentration catalytique de la γ-glutamyl transférase dans l'échantillon.



➤ **Mode opératoire**

Le dosage de l'activité de la γ -glutamyl transférase été réalisé selon le protocole du kit de la compagnie *LABKIT* (LKBSDTT₂₉, Espagne). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau IX.

Tableau IX : Protocole de dosage de l'activité de la γ -glutamyl transférase

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

Le contenu de chaque tube a été homogénéisé et incubé dans un bain-marie pendant 1 min à 37 °C. Les absorbances des échantillons ont ensuite été lues contre l'eau distillée à 0, 1, 2 et 3 minutes avec un spectrophotomètre de marque URIT 810 à 340 nm.

L'activité de la γ -glutamyl transférase a été déterminée par la formule :

$$\text{Act. } \gamma\text{-GT} = \Delta A/\text{min} \times F$$

Act. γ -GT = Activité de la γ -glutamyl transférase ; **$\Delta A/\text{min}$** = Variation de l'absorbance = [(A1-A0) + (A2-A1) + (A3-A2)]/3 ; **F** = Facteur de calcul (**1190**) fournit par le kit.

II.2.6.2.8- Dosage de la bilirubine

➤ Principe :

La bilirubine est convertie en azobilirubine colorée par l'acide sulfanilique diazoté et est photométriquement mesurée. L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la concentration en bilirubine présente dans l'échantillon. L'absorbance de l'azobilirubine ainsi produite est lue au spectrophotomètre à 546 nm.

➤ Mode opératoire

Le dosage de la bilirubine été réalisé selon le protocole du kit de la compagnie *LABKIT* (LKBSDTT₃₆, Espagne). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau X.

Tableau X : Protocole de dosage de la bilirubine

	Blanc	B. Totale	Blanc	B. Directe
R 1 (D) (μL)	-	-	1500	1500
R 2 (T) (μL)	1500	1500	-	-
R 1 (μL)	-	50	-	50
Echantillon/Standard (μL)	100	100	100	100

Le mélange a été agité à l'aide du vortex puis incubé pendant 5 minutes à température ambiante. L'absorbance des tubes échantillons a été lue contre le blanc à 546 nm.

La concentration de la bilirubine totale dans les échantillons a été déterminée par la formule :

$$[\text{Bilirubine}] = [\text{Abs Echantillon} - \text{Abs blanc}] \times F$$

[Bilirubine] = Concentration de bilirubine (mg/dL) ; F = Facteur fourni par le kit (9 mg/dL) ; Abs = absorbance, B= Bilirubine, D= Directe, T= Totale.

II.2.6.2.9- Dosage de l'albumine

➤ Principe

L'albumine contenu dans le sérum combine au vert de bromocrésol en milieu acide pour former un complexe de coloration verte qui absorbe à 578 nm.

➤ Mode opératoire

Les tubes ont été remplis suivant le protocole du Kit *LABKIT* (LKBSDTT₁₉, Espagne) comme indiqué dans le Tableau XI.

Tableau XI : Protocole de dosage de l'albumine

Réactifs	Blanc réactif	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	10		-
Standard (µL)		10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
Réactif de travail (µL)	2000	2000	2000

Le mélange a été homogénéisé à l'aide d'un vortex, les absorbances des échantillons ont été lues contre celle du blanc réactif au spectrophotomètre à 630 nm.

La concentration de l'albumine de chaque échantillon a été calculée comme suit :

$$[\text{Albumine}] = \frac{\text{Abs échantillon}}{\text{Abs standard}} \times C$$

[Albumine] = Concentration d'albumine (g/L) ; Abs = Absorbance ; C = Concentration standard (50 g/L).

II.2.6.2.10- Dosage de la créatinine

➤ Principe

La créatinine réagit en milieu alcalin avec le picrate pour donner un composé coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon.

➤ Mode opératoire

Le dosage de la créatinine a été réalisé selon le protocole du kit de la compagnie *LABKIT* (LKBSDTT₁₃, Espagne). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau XII.

Tableau XII : Protocole de dosage de la créatinine

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	100	-	-
Standard (µL)	-	100	-
Echantillon (µL)	-	-	100
Réactif de travail (µL)	1000	1000	1000

Le mélange a été agité et incubé à 37 °C dans un bain-marie pendant 30 secondes. Les absorbances des échantillons et du standard ont été lues à 510 nm contre le tube blanc, immédiatement après incubation (A₀) et 120 secondes après la première lecture (A₁₂₀).

La concentration de créatinine dans chaque échantillon a été calculée comme suit :

$$[\text{Créatinine}] = \frac{\Delta A \text{ échantillon} - \text{Abs Blanc}}{\Delta A \text{ Standard} - \text{Abs Blanc}} \times C$$

[Créatinine]= Concentration de créatinine (mg/dL) ; Abs = Absorbance ; C = Concentration du standard (2 mg/dL) ; ΔA. = Variation de l'absorbance ; ΔA = A₁₂₀-A₀.

II.2.6.2.11- Dosage de l'acide urique

➤ Principe

L'acide urique subit une oxydation en présence de l'uricase pour donner l'allantoïne, le CO₂ et le peroxyde d'hydrogène qui s'est transformé en quinoneéine et en eau en présence d'une peroxydase en présence de 4-aminophénazone (4-AP) et du .2,4-dichlorophénol sulfate.

➤ Mode opératoire

Le dosage de l'acide urique a été réalisé selon le protocole du kit de la compagnie *LABKIT* (LKBSDTT₀₁, Espagne). Les différents tubes ont été remplis et traités d'après le Tableau XIII.

Tableau XIII : Protocole de dosage de l'acide urique

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	25	-	-
Standard (µL)	-	25	-

Echantillon (µL)	-	-	25
Réactif de travail (µL)	1000	1000	1000

Le mélange a été agité et incubé à 25°C pendant 10 minutes. Les absorbances des échantillons et du standard ont ensuite été lues à l'aide d'un spectrophotomètre de marque URIT 810.à 510 nm contre le blanc.

La concentration de l'acide urique dans chaque échantillon a été calculée comme suit :

$$[\text{Acide urique}] = \frac{\text{Abs } \textit{echantillon} - \text{Abs } \textit{Blanc}}{\text{Abs } \textit{Standard} - \text{Abs } \textit{Blanc}} \times C$$

[Acide urique] = Concentration de l'acide urique (mg/dL) ; **Abs** = Absorbance ; **C** = Concentration du standard (6 mg/dL).

II.2.6.2.12- Dosage de l'urée

➤ Principe

L'urée dans les échantillons subit une hydrolyse enzymatique en présence de l'uréase pour former l'ion ammonium (NH₄⁺) et le dioxyde de carbone (CO₂). Le NH₄⁺ produit s'associe avec le salicylate et l'hypochlorite (NaClO) en présence du nitroprusside pour former l'indophénol dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'urée dans les échantillons.

➤ Mode opératoire

Le dosage de l'urée a été réalisé selon le protocole de la compagnie *LABKIT* (LKBSDTT₃₂, Espagne). Les différents tubes ont été remplis et traités d'après le Tableau XIV.

Tableau XIV : Protocole de dosage de l'urée

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	10	-	-
Standard (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
Réactif de travail (R1) (µL)	1000	1000	1000
Le mélange a été agité et incubé à 25°C pendant 10 minutes			
Réactif de travail (R2) (µL)	1000	1000	1000
Le mélange a été agité et incubé à 25°C pendant 10 minutes. Les absorbances des échantillons et du standard ont ensuite été lues à l'aide d'un spectrophotomètre de marque URIT 810 à 510 nm contre le blanc.			

La concentration de l'urée dans chaque échantillon a été calculée comme suit :

$$[\text{Urée}] = \frac{\text{Abs échantillon}}{\text{Abs Standard}} \times C$$

[Urée] = Concentration de l'urée (mg/dL) ; **Abs** = Absorbance ; **C** = Concentration du standard (50 mg/dL).

II.2.6.2.16- Dosage du calcium

➤ Principe

En milieu alcalin, le CPC (O-crésolphtaléin complex) réagit avec les ions calcium pour former un complexe coloré rouge foncé dont l'absorbance, mesurée à 570 nm, est proportionnelle à la concentration en calcium dans le spécimen.

➤ Mode opératoire

Le dosage du calcium a été réalisé selon le protocole du kit *LABKIT* (LKBSDTT09, Espagne). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau XV.

Tableau XV : Protocole de dosage du calcium

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	25	-	
Standard (µL)	-	25	-
Echantillon (µL)		-	25
Réactif de travail (µL)	1000	1000	1000

Chaque tube a été homogénéisé et incubés à température ambiante pendant 5 minutes. Les absorbances ont été lues au spectrophotomètre de marque URIT-810 contre le blanc à 570 nm

La concentration de calcium a été calculée par la formule suivante :

$$[\text{Ca}] = \frac{\text{Abs echantillon} - \text{Abs blanc}}{\text{Abs Standard} - \text{Abs blanc}} \times C$$

[Ca] = Concentration du calcium (mmol/L) ; Abs : Absorbance ; C = Concentration du standard égale à 100 mg/dL.

II.2.6.2.17- Dosage du phosphore

➤ **Principe**

En milieu acide, les ions phosphates forment avec le molybdate d'ammonium un complexe phospho-molybdique. L'absorbance mesurée à 340nm, est proportionnelle à la concentration des ions phosphates dans le spécimen.

➤ **Mode opératoire**

Le dosage du phosphore a été réalisé selon le protocole du kit de la compagnie *LABKIT* (LKBSDTT₁₅, Espagne). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau XVI.

Tableau XVI : Protocole de dosage du phosphore

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	10	-	-
Standard (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
Réactif de travail (µL)	1000	1000	1000

Chaque tube a été homogénéisé et incubé à température ambiante pendant 5 minutes. Les absorbances ont été lues au spectrophotomètre de marque URIT-810 contre le blanc à 340 nm

La concentration de calcium a été calculée par la formule :

$$[P] = \frac{Abs\ echantillon - Abs\ blanc}{Abs\ Standard - Abs\ blanc} \times C$$

[P] = Concentration du phosphore (mg/L) ; **Abs** = Absorbance échantillon ; **C** = Concentration du standard (5 mg/L).

II.2.6.2.18- Dosage du magnésium

➤ Principe

Les ions magnésium forment un complexe chélate coloré en présence du bleu de xylydyl dans une solution alcaline. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de magnésium dans l'échantillon. Les concentrations des ions calciums sont masquées par l'acide glycoetherdiamintetraacétique (GEDTA).

➤ Mode opératoire

Le dosage du magnésium a été réalisé selon le protocole du kit de la compagnie *RANDOX* (OF-9, Angleterre). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau XVII.

Tableau XVII : Protocole de dosage du magnésium

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	10	-	-
Standard (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
Réactifs de travail (µL)	1000	1000	1000

Chaque tube a été homogénéisé et incubé au bain marie à 37 °C pendant 5 minutes. Les absorbances ont été lues au spectrophotomètre de marque URIT-810 contre le blanc à 546 nm.

La concentration en magnésium a été calculée par la formule :

$$[\text{Mg}] = \frac{\text{Abs echantillon} - \text{Abs blanc}}{\text{Abs Standard} - \text{Abs blanc}} \times C$$

[Mg] = Concentration du magnésium (mg/mL) ; Abs : Absorbance ; C = Concentration du standard (2,4 mg/dL).

II.2.6.2.19- Dosage du sodium

➤ Principe

Le sodium est précipité avec le complexe magnésium-uranyl acetate. L'ion uranyl obtenu forme un complexe jaune-marron avec l'acide thioglycolique. La différence entre le blanc (sans précipitation du sodium) et l'échantillon analysé est proportionnelle à la concentration de sodium.

➤ Mode opératoire

Le dosage du sodium a été réalisé selon le protocole du kit de la compagnie *LABKIT* (LKBSIS₅₄, Espagne). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué le Tableau XVIII.

Tableau XVIII : Protocole de dosage du sodium

• Précipitation du sodium

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard (µL)		20	-
Echantillon (µL)		-	20
Précipitant (µL)		1000	1000

Les tubes ont été fermés et bien homogénéisés pendant 5 minutes et laissés au repos pendant 30 minutes. Les tubes ont ensuite été centrifugés pendant 10 minutes à 4000 tr/min et le surnageant a été pipeté.

• Dosage du sodium

	Blanc	Standard	Echantillon
Précipitant (µL)	20	-	-
Surnageant (µL)	-	20	-
Réactif de travail (µL)	1000	1000	1000

Chaque tube a été homogénéisé et incubés à température ambiante pendant 30 minutes. Les absorbances ont été lues au spectrophotomètre de marque URIT-810 contre le blanc à 410 nm.

La concentration en sodium a été calculée par la formule :

$$[\text{Na}] = \frac{\text{Abs Blanc} - \text{Abs echantillon}}{\text{Abs Blanc} - \text{Abs standard}} \times C$$

[Na] = Concentration du sodium (mmol/L) ; **Abs** = Absorbance ; **C** = Concentration du standard (150 mmol/L).

II.2.6.2.20- Dosage du potassium

➤ Principe

L'ion potassium réagit en milieu alcalin avec le sodium-tetraphénylboron pour produire une suspension trouble de potassium tetraphénylboron. La turbidité obtenue est proportionnelle à la concentration de l'ion potassium.

➤ Mode opératoire

Le dosage du potassium a été réalisé selon le protocole du kit *LABKIT* (LKBSIS₅₃, Espagne). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué le Tableau XIX.

Tableau XIX : Protocole de dosage du potassium

Echantillon (µL)	50
Précipitant (µL)	500

Les tubes ont été agités puis centrifugés pendant 10 minutes à 4000 tr/min, le surnageant a été pipeté pour le dosage.

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

Chaque tube a été homogénéisés et incubés à température ambiante pendant 5 minutes. Les absorbances ont été lues au spectrophotomètre de marque URIT-810 contre le blanc à 578 nm

La concentration en sodium a été calculée par la formule :

$$[\text{K}] = \frac{\text{Abs echantillon}}{\text{Abs standard}} \times C$$

[K] = Concentration du potassium (mmol/L) ; **Abs** = Absorbance ; **C** = Concentration du standard (5 mmol/L).

II.2.6.2.21- Dosage du chlore

➤ Principe

La réaction entre les ions chlore et le thiocyanate de mercure forme l'ion thiocyanate qui du Fe²⁺ forment un complexe rouge de thiocyanate-ferrique.

➤ Mode opératoire

Le dosage du chlore a été réalisé selon le protocole du kit *LABKIT* (LKBSDTT₁₀, Espagne). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau XX.

Tableau XX : Protocole de dosage du chlore

	Blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée	10	-	-
Standard		10	
Echantillon			10
Réactif de travail	1000	1000	1000

Les tubes ont été mélangés et incubés à température ambiante pendant 5 minutes. Les absorbances ont été lues au spectrophotomètre de marque URIT-810 contre le blanc à 480 nm.

La concentration en chlore a été calculée par la formule :

$$[Cl] = \frac{Abs\ echantillon - Abs\ Blanc}{Abs\ Standard - Abs\ Blanc} \times 125$$

[Cl] = Concentration du potassium (mmol/L) ; Abs = Absorbance C = Concentration du standard (125 mmol/L).

II.2.6.2.13- Dosage de la testostérone par la méthode *ELISA* compétitif

➤ Principe

La technique permettant de visualiser, à partir d'un échantillon les réactions (corps étrangers) et un anticorps pour fixation à l'anticorps. La réaction se produisant entre l'antigène marqué (testostérone du kit qui est marqué à une enzyme) et l'antigène à doser (testostérone à doser) pour la fixation compétitive sur un nombre de sites limités d'un anticorps spécifique. Après compétition, les molécules non fixées sont éliminées et l'ajout du substrat de l'enzyme permet une réaction enzymatique aboutissant à la formation d'un complexe coloré inversement proportionnelle à la quantité de testostérone à doser.

➤ **Mode opératoire**

Le dosage a été effectué à l'aide du kit de ErbaLisa (IME00019, USA). Les différents tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau XXI.

Tableau XXI : Protocole d'étalonnage et de dosage de la testostérone sérique

C (ng/mL)	0	0,2	0,5	2	6	18
Standard/Echantillon (µL)	50	50	50	50	50	50
Testostérone-Enzyme conjugate (µL)	100	100	100	100	100	100
Anti-Testostérone biotine (µL)	50	50	50	50	50	50
Le mélange a été homogénéisé pendant 30 secondes, couvert et incubé à 25° C pendant 60 minutes. Après incubation, le surnageant a été éliminé, chaque puit a été lavé 3 fois et séché						
TMB Substrate (µL)	100	100	100	100	100	100
Le mélange a été incubé à 25°C pendant 30 minutes						
Solution stop (µL)	50	50	50	50	50	50

Les densités optiques ont été lues à 450 nm.

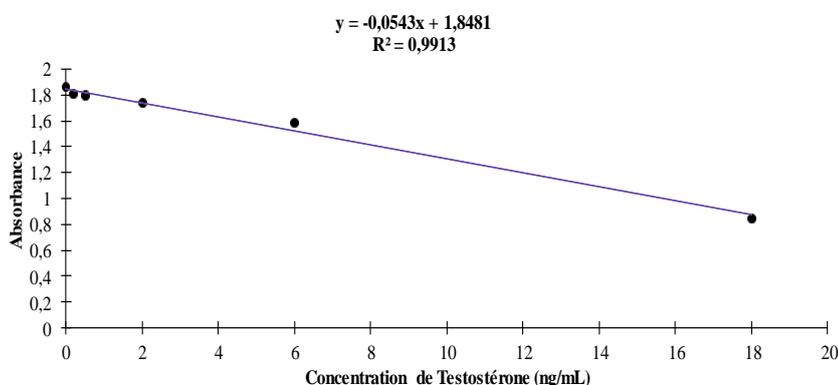


Figure 21 : Courbe d'étalonnage de la testostérone.

Les taux de testostérone ont été déterminés à l'aide de l'équation de la droite d'étalonnage $y = -0,0543x + 1,8481$.

II.2.6.2 ;15- Dosage du fructose vésiculaire

➤ **Principe**

En milieu acide, l'indol réagit avec le fructose en solution pour donner une coloration marronne. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de fructose dans le milieu (OMS, 1993).

➤ **Mode opératoire**

Chaque échantillon (0,1 mL) a été dilué dans 4,9 mL d'eau distillée et la solution obtenue a été agitée pour homogénéisation. A 1 mL de l'échantillon dilué, ont successivement été ajoutés 0,3 mL de sulfate de Zinc (1,8 %) et 0,2 mL de NaOH (0,1 M). Après agitation, les tubes ont été laissés au repos pendant 10 minutes, puis centrifugés à 2000 tours/minute pendant 20 minutes. Le surnageant a été prélevé pour le dosage. Pour le dosage, les différents réactifs ont été additionnés comme indiqué dans le Tableau XXII.

Tableau XXII : Protocole de dosage du fructose par la méthode colorimétrique à l'Indole

	Blanc	Standard		Echantillons
	0	1	2	X1.....Xn
Fructose 0,14 mM (mL)	-	0,5	-	-
Fructose 0,28 mM (mL)	-	-	0,5	-
Surnageant (mL)	-	-	-	0,5
Eau distillée (mL)	0,5	-	-	-
Réactif d'Indol (mL)	0,5	0,5	0,5	0,5
HCl concentré (mL)	5	5	5	5

Les tubes ont été bouchés et incubés au bain-marie à 50 °C pendant 20 minutes. Après refroidissement dans la glace jusqu'à la température ambiante, la densité optique a été lue contre le blanc au spectrophotomètre de marque URIT 810 à 470 nm.

Calcul de la concentration du fructose :

La concentration de fructose (mmol/g d'organe) dans les échantillons a été calculée grâce à la formule suivante :

$$\text{Concentration de fructose} = A_s \times F \times f$$

$$\text{Avec } F = 1/2 (0,14 / S1 + 0,28 / S2)$$

A_s : densité optique de l'échantillon ; f : facteur de dilution (50) ; F : valeur moyenne du fructose standard ; $S1$: densité optique du fructose 0,14 mM ; $S2$: densité optique du fructose 0,28 mM.

II.2.6.2.22- Dosage des protéines totales

➤ Principe

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

➤ Mode opératoire

Le dosage des protéines totales a été réalisé suivant la méthode de Biuret. Les tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau XXIII.

Tableau XXIII : Protocole de dosage des protéines totales

	Blanc		Etalons						Echantillons	
Tubes	0	1	2	3	4	5	6	X ₁X _n		
SAB (µL)	0	50	100	150	200	250	300	-	-	
Eau distillée (µL)	600	550	500	450	400	350	300	590	590	
Réactif de Biuret (µL)	400	400	400	400	400	400	400	400	400	
Echantillons (µL)	-	-	-	-	-	-	-	10	10	
Quantité de protéines (mg)	0	0,15	0,30	0,45	0,60	0,75	0,90	-	-	
Le contenu de chaque tube a été homogénéisé et incubé pendant 10 minutes à température ambiante. L'absorbance a été lue contre le blanc à 540 nm.										
Absorbances obtenues (nm)	0	0,06	0,11	0,16	0,21	0,25	0,30	-	-	

SAB= Sérum Albumin Bovin ; **0**= Tube blanc ; **1-6**= Tubes étalons ; **X₁-X_n**= Tubes échantillons.

La courbe d'étalonnage a été obtenue en faisant correspondre l'absorbance des tubes étalons à la quantité de protéines (Figure 22).

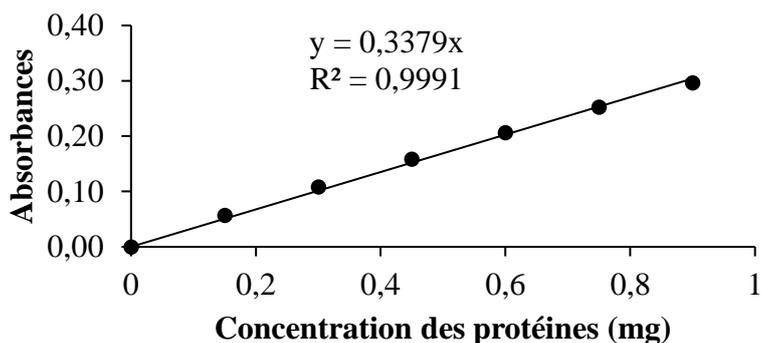


Figure 22 : Courbe d'étalonnage des protéines.

La quantité de protéines contenue dans chaque échantillon a été déterminée à partir de l'équation de droite $y = 0,3379x$.

II.2.6.2.23- Détermination de l'activité de l'acétylcholinestérase

➤ Principe

En présence de l'acétylcholinestérase (AChE), l'acétylthiocholine iodure est réduit en thiocholine, qui avec le réactif d'Ellman forme un composé jaune, l'acide 5-thio (2-nitrobenzoïque) (TNB). L'augmentation de la coloration est le reflet de l'activité des enzymes dans l'homogénat (Ellman, 1959).

➤ Mode opératoire

Les tubes à essai ont été remplis suivant le protocole comme décrit dans le Tableau XXIV.

Tableau XXIV : Protocole de dosage de l'acétylcholinestérase

	Echantillon	Blanc
Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) (µL)	-	20
Echantillon/Eau distillée (µL)	100	100
Tris-HCl (pH 8,0) 0,1 M (µL)	20	-
Réactif d'Ellman (µL)	3000	3000
Acétylthiocholine iodure (30 mM) (µL)	20	20

L'absorbance des échantillons a été mesurée à 20 et à 90 secondes contre celle du blanc à 412 nm.

L'activité enzymatique est exprimée en mole d'acétylthiocholine iodide hydrolysé/g de tissu/minute à partir de la loi de Beer-Lambert :

$$\text{Activité de l'acétylcholinestérase (mol d'ACHthio/min/g)} = \frac{\Delta DO \times V_t}{m \times \epsilon \times l \times V_e}$$

ΔDO : variation de l'absorbance (DO 90-DO 20) ; V_t : volume total du milieu réactionnel (mL) ; m : masse de tissu utilisée (mg) ; ϵ : coefficient d'extinction molaire ($40 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ; V_e : volume de l'homogénat (mL) ; t : temps de réaction (min) ; l : trajet optique de la cuve (1 cm).

II.2.6.2.27- Dosage de l'acétylcholine

➤ Principe

En présence d'acétylcholinestérase, l'acétylcholine est dégradée en thiocholine, qui en présence du groupement thiol de l'acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB), forme le thionitrobenzoïque (complexe jaune) donc l'absorbance de ce dernier à 540 nm (Augustinson, 1957).

➤ Mode opératoire

Les tubes à essai ont été remplis suivant le protocole comme décrit dans le Tableau XXV.

Tableau XXV : Protocole de dosage de l'acétylcholine

	Echantillon	Blanc
Echantillon (µL)	400	-
Eau distillée	400	800
Physostigmine (1,5 mM) (µL)	100	100
TCA	400	400
Les tubes ont été centrifugés à 3000 tours/min à température ambiante pendant 15 minutes		
Hydroxylamine basique (µL)	200	200
Surnageant (µL)	200	200
Les tubes ont été incubés à 25°C pendant 15 minutes		
HCl (4 M) (µL)	250	250
FeCl₃ (0,37 M) (µL)	250	250
L'absorbance des tubes a été lue contre le blanc au spectrophotomètre à 540 nm		

La concentration en acétylcholine (µmol/g de tissu) a été déterminée par la formule :

$$\text{Concentration de l'acetylcholine } (\mu\text{mol/g de tissus}) = \frac{\text{DO} \times \text{Vt}}{\text{m} \times \epsilon \times \text{l} \times \text{Ve}}$$

ΔDO : variation de l'absorbance ; V_t : volume total du milieu réactionnel (mL) ; m : masse de tissu utilisée (mg) ; ϵ : coefficient d'extinction molaire ($40 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ; V_e : volume de l'homogénat (mL) ; t : temps de réaction (min) ; l : trajet optique de la cuve (1 cm).

II.2.6.2.2.24- Détermination de l'activité de la butyrylcholinestérase

➤ Principe

En présence de butyrylcholinestérase (BchE), la butyrylthiocholine iodide est réduite en thiocholine, qui avec le réactif d'Ellman forme un composé jaune, l'acide 5-thio (2-nitrobenzoïque) (TNB). L'augmentation de la coloration est le reflet de l'activité des enzymes dans l'homogénat (Ellman, 1959)

❖ Mode opératoire

Les tubes à essai ont été remplis suivant le protocole ci-dessous décrit dans le Tableau XXVI.

Tableau XXVI : Protocole de dosage de la butyrylcholinestérase

	Echantillon	Blanc
Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) (μL)	-	20
Echantillon/ Eau distillée (μL)	100	100
Tris-HCl (pH 8,0) 0,1 M (μL)	20	
Réactif d'Ellman (μL)	3000	3000
Butyrylthiocholine iodide 7,5 mM (μL)	20	20

L'absorbance des échantillons a été mesurée à 20 et à 90 secondes contre celle du blanc à 412 nm.

L'activité enzymatique a été déterminée à partir de la loi de Beer-Lambert :

$$\text{Activité de butyrylcholinestérase } (\mu\text{mol de BUTYthio/min/g}) = \frac{\Delta\text{DO} \times \text{Vt}}{\text{m} \times \epsilon \times \text{l} \times \text{Ve}}$$

ΔDO : variation de l'absorbance ; V_t : volume total du milieu réactionnel (mL) ; m : masse de tissu utilisée (mg) ; ϵ : coefficient d'extinction molaire ($40 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ; V_e : volume de l'homogénat (mL) ; t : temps de réaction (min) ; l : trajet optique de la cuve (1 cm).

II.2.10.2.25- Dosage de l'acide gamma aminobutyrique

➤ Principe

En milieu basique, la réaction entre la ninhydrine et l'acide gamma aminobutyrique (GABA) donne une coloration rouge violacée proportionnelle à la concentration de GABA dans l'homogénat (Lowe *et al.*, 1958).

➤ Mode opératoire

Les tubes à essai ont été remplis suivant le protocole comme décrit dans le Tableau XXVII.

Tableau XXVII : Protocole de dosage de l'acide gamma aminobutyrique

Tubes	Etalons								Echantillons
	1	2	3	4	5	6	7	8	X ₁X ₂
Concentration de GABA (µg/mL)	20	40	60	80	100	120	140	160	-
Volume de GABA (µL)	100	100	100	100	100	100	100	100	-
Ninhydrine (0,14 M) (µL)	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Echantillon (µL)	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TCA 10 % (µL)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Le mélange a été incubé à 60°C dans un bain marie pendant 30 minutes puis laisser au repos									
Tartrate de cuivre (µL)	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
Le mélange a été incubé à 25°C dans un bain marie pendant 10 minutes									
TCA 10 % (µL)	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
L'absorbance des tubes a été mesurée entre 377-530 nm à l'aide d'un spectrophotomètre de marque URIT 80.									
Absorbances obtenues	0,06	0,13	0,22	0,45	1,02	2,05			-

Les étalons (tubes 1 à 8) ont permis de réaliser la courbe d'étalonnage (Figure 23).

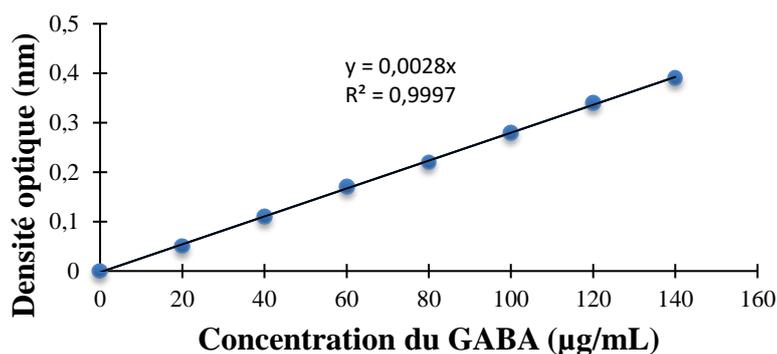


Figure 23 : Courbe d'étalonnage du GABA.

L'activité du GABA été déterminée à partir de l'équation de la droite $y = 0,0028x$.

II.2.6.2.26- Détermination de l'activité de la GABA-Transaminase

➤ Principe

En présence de chlorure de fer, l'acide semialdéhyde succinique et le 3-méthyl-2-benzothia-zolone-2-hydrazone vont former un complexe coloré, dont l'absorbance à 610 nm, est proportionnelle à l'activité de GABA-transaminase (Nayak et Chatterje, 2001).

➤ Mode opératoire

Les tubes à essai ont été remplis suivant le protocole décrit dans le Tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Protocole de dosage de l'acide gamma aminobutyrique transaminase

	Echantillon	Blanc
Alpha-ketoglutarate (µL)	15	15
GABA (µL)	15	15
Depyridoxal-5-phosphate (µL)	10	10
Echantillon (µL)	100	-
Méthanol 5 % (µL)	-	100
Tampon tris-HCl 50 mM, 7,4 (µL)	300	300

Les tubes ont été incubés 37°C dans un bain Marie pendant 60 minutes

TCA 20 % (µL)	500	500
----------------------	-----	-----

Chlorure ferrique III 12 % (µL)	100	100
--	-----	-----

L'absorbance des échantillons a été mesurée à 20 et à 90 secondes contre celle du blanc à 610 nm.

L'activité enzymatique de la GABA-T a été exprimée en µg/min/mg de tissu à partir de la loi de Beer-Lambert

$$\text{Activité enzymatique de GABA - T (}\mu\text{g/min/mg de tissu)} = \frac{\Delta\text{DO} \times V_t}{m \times \epsilon \times l \times V_e}$$

$v\Delta\text{DO}$: variation de l'absorbance ; V_t : volume total du milieu réactionnel (mL) ; m : masse de tissu utilisée (mg) ; ϵ : coefficient d'extinction molaire ($40 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ; V_e : volume de l'homogénat (mL) ; t : temps de réaction (min) ; l : trajet optique de la cuve (1 cm).

II.2.10.2.27- Dosage de la sérotonine

➤ Principe

En présence de l'acide chlorhydrique, la sérotonine va s'oxyder pour donner un dérivé de l'indole. Ce dernier va s'associer à l'O-phthaldialdéhyde pour donner un complexe fluorescent, dont l'absorbance à 470 nm, est proportionnelle à la concentration de la sérotonine (Schlumpf et Margret, 1974).

➤ **Mode opératoire**

Les tubes à essai ont été remplis suivant le protocole ci-dessous décrit dans le Tableau XXIX.

Tableau XXIX : Protocole de dosage de la sérotonine

Tubes	Blanc		Etalons							Echantillons
	0	1	2	3	4	5	6	7	X ₁X ₂	
Concentration de sérotonine (µg/mL)	-	20	40	60	80	100	120	140	-	
Volume de sérotonine (µL)	-	100	100	100	100	100	100	100	-	
Echantillon (µL)									80	
Eau distillée (µL)	80									
Heptane (µL)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	
HCl (0,1 M) (µL)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	
Les tubes ont été agités vigoureusement pendant 10 minutes à l'aide d'un vortex, Centrifugés à 3000 tr/minute à 0°C pendant 15 minutes										
Surnageant	200	200	200	200	200	200	200	200	200	
O-phthaldialdehyde	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
Le mélange a été incubé à 70°C dans un bain marie pendant 10 minutes										
L'absorbance des tubes a été mesurée contre le blanc à 470 nm										
Absorbances obtenues	0,000	0,010	0,200	0,027	0,035	0,045	0,055	0,065	-	

Les étalons (tubes 1 à 7) ont permis de réaliser la courbe d'étalonnage (Figure 24).

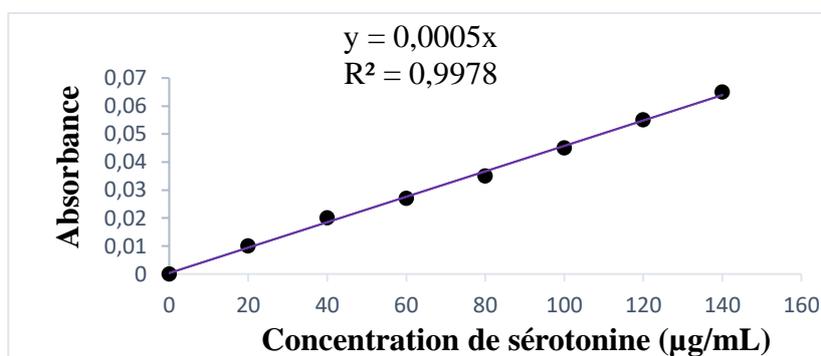


Figure 24 : Courbe d'étalonnage de la sérotonine.

Les concentrations de sérotonine (µg/mL) ont été déterminée à partir de l'équation de droite $y = 0,0005x$.

II.2.6.2.27- Détermination de l'activité de la catalase

➤ Principe

Le peroxyde d'hydrogène est rompu en présence de la catalase. Le résidu se lie au dichromate de potassium pour former un précipité bleu vert d'acide perchlorique instable qui va être décomposé par la chaleur et former un complexe vert (Sinha, 1972).

➤ Mode opératoire

Les tubes ont été remplis selon le protocole décrit dans le Tableau XXX l'établissement de la courbe d'étalonnage et le dosage de la catalase dans les échantillons.

Tableau XXX : Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase

	Blanc			Etalon			Echantillons	
Tubes	0	1	2	3	4	5	X1	Xn
Eau distillée (µL)	50	-	-	-	-	-	-	-
Echantillons (µL)	-	-	-	-	-	-	50	50
Tampon phosphate (0,1 mM ; pH 7,5) (µL)	750	-	-	-	-	-	750	750
Volume de H ₂ O ₂ (50 mM) (µL)	200	0	20	40	80	160	200	200
Les tubes ont été incub à 25 °C pendant 1 minute.								
Dichromate de potassium/acide acétique glacial (µL)	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
Après formation du précipité bleu, les tubes ont été chauffés à 100 °C pendant 10 minutes (apparition de la couleur verte) et refroidis à 25 °C.								
Eau distillée (µL)	-	1000	980	960	920	840	-	-
Concentration de H ₂ O ₂ (mM)	-	0	2	4	8	16	-	-
Absorbances obtenues	-	0	0,007	0,014	0,025	0,052	-	-

La courbe d'étalonnage a été tracée en faisant correspondre l'absorbance des tubes étalons aux concentrations de H₂O₂ comme l'indique la Figure 25.

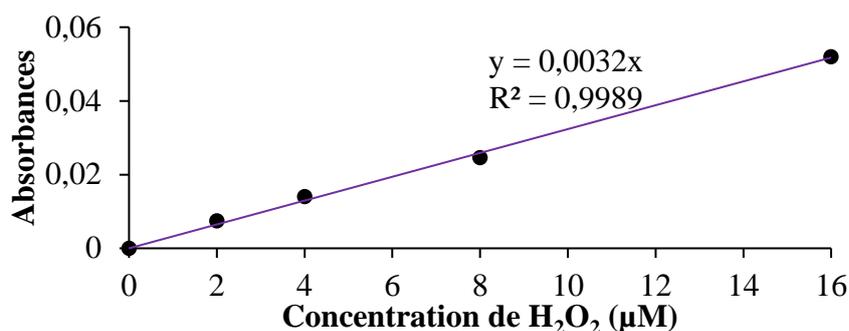


Figure 25 : Courbe d'étalonnage de la catalase.

L'activité spécifique de la catalase a été déterminée à partir de la formule suivante :

$$\text{Act CAT} = \frac{\Delta\text{DO}}{a \times t \times m}$$

Act CAT = Activité de la catalase (mM de H₂O₂/min/g d'organes) ; **ΔDO** = DO essai-DO blanc ; **a** = Pente de la courbe d'étalonnage (0,0032) ; **t**= durée de la réaction (1 minute) ; **m** = Masse de l'organe (g).

II.2.6.2.30- Détermination de l'activité de la superoxyde dismutase

➤ Principe

L'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome dans un milieu est inhibée en présence de la superoxyde dismutase (SOD). L'augmentation de l'absorbance, qui est proportionnelle à l'activité de la SOD, est notée entre 20 et 80 secondes à 480 nm (Misra et Fridovich, 1972).

➤ Mode opératoire

Les tubes tests ont été remplis suivant le protocole présenté dans le Tableau XXXI.

Tableau XXXI : Protocole de dosage de la superoxyde dismutase

	Echantillon	Blanc
Echantillon (µL)	20	-
Eau distillée (µL)	47	67
Tampon carbonate (0,05 M ; pH 10,2) (µL)	833	833
Adrénaline (0,6 M) (µL)	100	100

L'absorbance des échantillons a été mesurée à 20 et à 80 secondes contre celle du blanc à 480 nm à l'aide d'un spectrophotomètre de marque URIT 80.

L'activité de la SOD a été déterminée comme suit :

- La variation de l'absorbance : $\Delta A (\text{min}) = A_{20S} - A_{80S}$
- % d'inhibition = $100 - (\Delta A_{\text{essai}} \times 100 / \Delta A_{\text{blanc}}) = n$ unités de SOD.

L'activité spécifique de la SOD (unité de SOD/g d'organes) = (nombre d'unité de SOD/mL/g d'organes)

A_{20s} = Absorbance mesurée à 20 secondes ; A_{80s} = Absorbance mesurée à 80 secondes ;

ΔA_{essai} = Variation de l'absorbance de l'échantillon ; ΔA_{blanc} = Variation de l'absorbance du blanc.

II.2.6.2.31- Dosage du glutathion réduit

➤ Principe

L'acide dinitro-2,2'-dithio-5,5'- dibenzoïque (DTNB) réagit avec les groupements thiols (-SH) du glutathion et forme un complexe de coloration jaune dont l'absorption est maximale à 412 nm (Ellman, 1959).

➤ Mode opératoire

Les tubes à essai ont été remplis suivant le protocole résumé dans le Tableau XXXII.

Tableau XXXII : Protocole de dosage du glutathion réduit

	Echantillon	Blanc
Echantillon (µL)	10	-
Eau distillée (µL)	40	50
Réactif de Ellman (µL)	750	750

Les tubes ont été agités et incubés pendant 60 minutes à température ambiante et les absorbances ont été lues contre le blanc à 412 nm à l'aide d'un spectrophotomètre de marque URIT 80.

La concentration de glutathion réduit (GSH) a été déterminée par la formule suivante :

$$[\text{GSH}] = \frac{\Delta \text{DO}}{\epsilon \times L \times m}$$

$[\text{GSH}]$ = Concentration de GSH (mol/g d'organes) ; ΔDO = DO essai-DO blanc ; L = Trajet optique (1 cm) ; ϵ = Coefficient d'extinction molaire ($13600 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$); m = Masse de l'organe (g).

II.2.6.2.32- Dosage du malondialdéhyde

➤ Principe

Le malondialdéhyde (MDA) formé au cours de la peroxydation lipidique réagit avec l'acide thiobarbiturique (TBA) en milieu acide et à chaud pour former un complexe rose qui peut être quantifié au spectrophotomètre à 530 nm (Wilbur *et al.*, 1949).

➤ **Mode opératoire**

Les tubes ont été remplis comme indiqué dans le Tableau XXXIII.

Tableau XXXIII : Protocole de dosage du malondialdéhyde

	Echantillon	Blanc
Echantillon (µL)	50	-
Eau distillé (µL)	200	250
TCA (0,2 M) (µL)	125	125
TBA (0,0067 M) (µL)	250	250

Les tubes ont été chauffés à 90°C au bain-marie pendant 10 minutes, puis refroidis à l'eau de robinet et centrifugés à 3000 tours/min à température ambiante pendant 15 minutes.
Le surnageant a été pipeté et l'absorbance lue à 530 nm contre le blanc

La concentration en MDA a été déterminée par la formule ci-dessous :

$$[\text{MDA}] = \frac{\Delta\text{DO}}{\epsilon \times L \times m}$$

[MDA]= Concentration de MDA (mol/g d'organes) ; ΔDO = DO essai-DO blanc ;

L = Trajet optique (1 cm) ; ϵ = Coefficient d'extinction molaire (15600 mol⁻¹. cm⁻¹) ; m = Masse de l'organe (g).

II.2.6.2.33- - Dosage des nitrites

➤ **Principe**

En présence de l' amino-4-benzène sulfonamide et du dichlorure de N-(naphtyl-1)-diamino-1,2-éthane (N-1-naphtyl éthylènediamine) en milieu acide, les nitrites subissent une réaction de diazotation. Le produit obtenu est proportionnel à la quantité de nitrite présente dans l'échantillon (Slack, 1987).

➤ **Mode opératoire**

Les tubes ont été remplis suivant le protocole présenté dans le Tableau XXXIV.

Tableau XXXIV : Protocole de dosage des nitrites

	Blanc		Etalons					Echantillon s	
Tubes	0	1	2	3	4	5	6	X ₁X ₂	
Concentration de NaNO ₂ (µM)	0	0,03	0,06	0,12	0,25	0,50	1	-	
Volume de NaNO ₂ (µL)	-	100	100	100	100	100	100	-	
Echantillon (µL)	-	-	-	-	-	-	-	100	
Eau distillée (µL)	500	400	400	400	400	400	400	400	
Réactif de Griess (µL)	500	500	500	500	500	500	500	500	
Chaque tube a été homogénéisé et incubé à température ambiante pendant 10 minutes									
Absorbances obtenues	0	0,06	0,13	0,22	0,45	1,02	2,05	-	

Les étalons (tubes 1 à 6) ont permis de réaliser la courbe d'étalonnage (Figure 26).

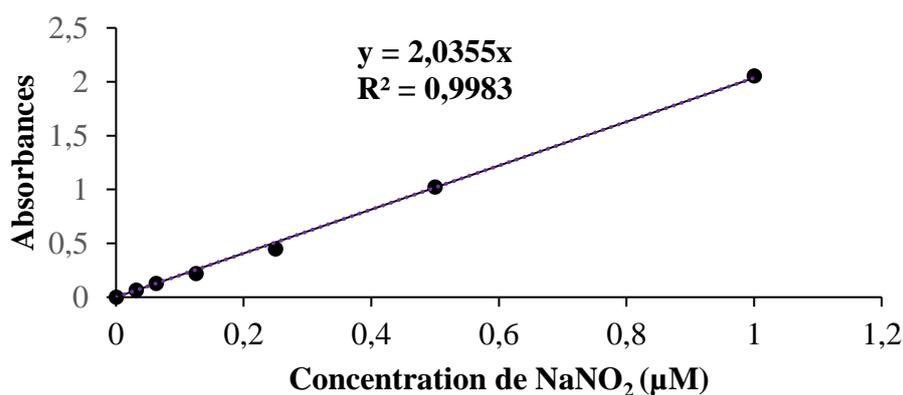


Figure 26 : Courbe d'étalonnage des nitrites.

La concentration des nitrites a été déterminée à partir de l'équation de droite $y = 2,0355x$.

II.2.7- Analyses histologiques

L'analyse histologique est la technique de préparation des tissus et/ou organes en vue de leur observation au microscope. Elle comprend différentes étapes dont la fixation, la recoupe ou « trimming », la déshydratation, l'inclusion, la coupe, la coloration, le montage et l'observation.

II.2.7.1- Fixation

L'objectif de la fixation est de maintenir les cellules et les constituants tissulaires dans un état aussi proche que possible de celui du vivant. Ainsi, après le sacrifice des animaux, les

pancréas, cerveaux, foies, reins, cœurs, aortes, testicules, épидидymes, vésicules séminales, prostates ont été prélevés et conservés immédiatement dans du formol 4 % tamponné.

II.2.7.2- Recoupe

Une fois les organes fixés, ils ont été « trimmés ». À cette étape, il a été question de couper le tissu de manière à lui donner une épaisseur inférieure à celle des cassettes de déshydratation. Les tissus coupés ont été déposés dans des cassettes étiquetées et ont été plongés pour une durée de 1 heure, dans un premier bain d'alcool 70°, première étape du processus de déshydratation.

II.2.7.3- Déshydratation

La déshydratation, s'est déroulée en trois étapes successives. La déshydratation proprement dite, l'éclaircissement et l'imprégnation.

➤ **Déshydratation proprement dite**

Cette étape a eu pour but de débarrasser les échantillons de toute trace d'eau avant leur inclusion dans de la paraffine. Elle a consisté à laisser les tissus dans des bains d'alcool de concentrations croissantes respectives de 70 % (1 h), 95 % (1 h), 95 % (1 h 30), 100 % (1 h), 100 % (1 h 30), 100 % (2 h).

➤ **Éclaircissement**

L'éclaircissement a consisté à remplacer la solution de déshydratation qui est l'alcool par le solvant miscible dans le milieu d'inclusion. Les cassettes ont séjourné dans deux bains de xylène consécutifs. Un premier bain de deux heures et un deuxième bain toute la nuit "over night".

➤ **Imprégnation**

Cette étape a consisté à introduire les organes dans un bain de paraffine en fusion pendant 4 h 30 min dans la station d'enrobage de marque Microm Heidelberg.

II.2.7.4- 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 (en diagonale) dans des moules en inox qui ont par la suite été remplis de paraffine en fusion. L'ensemble a été mis à solidifier sur une plaque réfrigérée pour en obtenir des blocs.

II.2.7.5- Coupe

La coupe des blocs de paraffine contenant les tissus a été réalisée à l'aide d'un microtome de marque Reichert-Jung 2030. L'épaisseur des rubans après coupe était de 5 µm. Une fois coupées, les sections de rubans ont été mises à déplier dans un bain-marie contenant de l'eau gélifiée à environ 45°C. Elles ont été récupérées sur des lames de verre étiquetées et séchées à l'étuve à 45°C, pendant 24 heures avant coloration.

II.2.7.6- Coloration

La coloration a pour but de mettre en évidence les différents éléments tissulaires et de les différencier afin de permettre l'étude de leur structure, de leur morphologie et des éventuelles modifications pathologiques. Avant l'étape de la coloration, les coupes ont d'abord été déparaffinées. Le protocole de déparaffinage est consigné dans le Tableau XXXV. Immédiatement après l'étape de déparaffinage, les lames portant les coupes de tissus ont été colorées à l'hématoxyline et à l'éosine. Les étapes de cette coloration sont résumées dans le tableau XXXVI.

Tableau XXXV : Protocole d'une batterie de déparaffinage

Ordre	Solution	Temps de séjour	Ordre	Solution	Temps de séjour
1	Xylène	10 minutes	5	Ethanol 100°	3 minutes
2	Xylène	10 minutes	6	Ethanol 100°	3 minutes
3	Xylène	10 minutes	7	Eau distillée 10 minutes	
4	Ethanol 100°	3 minutes			

Tableau XXXVI : Etapes de la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine

Ordre	Solution	Temps de séjour	Ordre	Solution	Temps de séjour
8	Hématoxyline de Mayer	10 minutes	14	Ethanol 100%	1 minute
9	Rinçage à l'eau courante	10 minutes	15	Ethanol 100%	1 minute
10	Carbonate de sodium 0,5 %	15 secondes	16	Xylène	5 minutes
11	Rinçage à l'eau distillée	5 minutes	17	Xylène	5 minutes
12	Eosine à l'alcool 0,5 %	5 minutes	18	Xylène	5 minutes
13	Ethanol 100%	1 minute	19	Montage sous résine	

II.2.7.7- Montage

L'étape de montage entre lame et lamelle a directement suivi la coloration. Pour se faire, quelques gouttes de résine synthétique de marque Eukit ont été déposées sur la lame portant la coupe colorée avant apposition d'une lamelle. Les coupes de tissus sur les lames ont ainsi été protégées et conservées. Les lames colorées à l'hématoxyline et à l'éosine puis montées ont été observées à différents grossissements, à l'aide d'un microscope optique de marque Scientico STM-50 muni d'une caméra digitale de marque Celestron 44421 connectée à un ordinateur pour la prise des microphotographies. A l'aide du logiciel image J version 1.520, les images obtenues ont été utilisées pour la mesure de la surface des ilots pancréatiques, la mesure de la taille de la média et du comptage des cellules dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe.

II.2.8- Analyses phytochimie de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis*

II.2.8.1- Phytochimie qualitative de l'extrait aqueux de *E. senegalensis*

L'analyse phytochimique a été réalisée afin de déceler la présence de certains composés bioactifs dans l'extrait aqueux des écorces du tronc de *E. senegalensis*. Plusieurs réactions chimiques caractéristiques ont été réalisées pour la mise en évidence des composés tels que les alcaloïdes, anthocyanines, saponines, anthraquinones, flavonoïdes, phénols, tanins, triterpènes, glucosides, et des stéroïdes ont été faite.

❖ Mise en évidence des alcaloïdes

Cinquante milligrammes d'extrait ont été dilués dans 10 mL de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à 2 %. Le mélange a été homogénéisé puis porté à ébullition pendant 2 minutes et filtré. A 1 mL du filtrat, ont été ajoutées 5 gouttes du réactif de Mayer. Le développement d'une turbidité a confirmé la présence des alcaloïdes (Odebeyi et Sofowara, 1978).

❖ Mise en évidence des anthocyanines

Cinquante milligrammes d'extrait ont été mélangés à 15 mL de HCl à 1 % et l'ensemble a été porté à ébullition. La variation de coloration du rouge orangé au bleu orangé a mis en évidence la présence des anthocyanines (Odebeyi et Sofowara, 1978).

❖ Mise en évidence des saponines

Vingt-cinq milligrammes d'extrait ont été mélangés à 15 mL d'eau distillée dans un tube à essai et l'ensemble a été porté à ébullition au bain-marie à 100°C pendant 5 minutes. Après refroidissement, 5 mL de solution ont été introduits dans un tube à essai puis agités vigoureusement pendant 10 secondes au vortex. La présence d'une mousse épaisse d'un

centimètre environ qui persiste plus d'une minute après agitation a matérialisé la présence des saponines (Harbone, 1976).

❖ **Mise en évidence des anthraquinones**

Cinquante milligrammes d'extrait ont été dilués dans 4 ml d'un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole (v/v), homogénéisés puis filtrés. A 1 mL de filtrat, a été ajouté un égal volume de NaOH à 10 %. L'apparition d'une coloration rouge a caractérisé les anthraquinones (Odebeyi et Sofowara 1978).

❖ **Mise en évidence des flavonoïdes**

Cinq millilitres d'une solution d'ammoniaque diluée à 1 % ont été ajoutés à une solution aqueuse d'extrait de concentration 10 mg/mL. Quelques gouttes (2 à 10) d'acide sulfurique concentré ont été ajoutées au mélange. Une coloration jaune qui disparaît au fil du temps a caractérisé la présence des flavonoïdes (Harbone, 1976).

❖ **Mise en évidence des phénols**

Cinquante milligrammes d'extrait ont été dissouts dans 15 mL de méthanol et la solution a été chauffée au bain marie bouillant pendant 15 minutes. Au mélange refroidi, a été ajoutées 3 gouttes d'une solution de cyanure ferrique à 1 % fraîchement préparée. La formation d'un précipité vert mettait en évidence la présence des phénols (Harbone, 1976).

❖ **Mise en évidence des tanins**

A une solution aqueuse d'extrait (10 mg/mL), quelques gouttes de chlorure ferrique 0,1 % ont été ajoutées. La présence des tanins s'est manifestée par un changement de coloration de la solution qui vire au bleu foncé (tanins galliques) ou alors au vert noirâtre marquant la présence des tanins catéchiques (Harbone, 1976).

❖ **Mise en évidence des triterpènes**

A 10 mL d'une solution d'extrait aqueux de *E. senegalensis* concentrée à 10 mg/mL, 2 mL de chloroforme ont été ajoutés et l'ensemble a été homogénéisé. Trois millilitres d'acide sulfurique ont ensuite été ajoutés afin de former deux phases. La formation d'une interface brune rougeâtre marquait la présence des terpénoïdes (Trease et Evans, 1989).

❖ **Mise en évidence des glucosides**

Un gramme d'extrait a été dissout dans 5 mL de HCl et chauffé à 70° C, puis neutralisé par 5 mL d'une solution de NaOH à 5 %. Au mélange, a été ajoutée goutte à goutte une solution

de liqueur de Fehling. La présence des glucosides s'est manifestée par l'apparition d'un précipité rouge brique (Odebeyi et Sofowara, 1978).

❖ **Mise en évidence des stéroïdes**

Deux cents milligrammes d'extrait ont été dissouts dans 10 mL de chloroforme, 2 mL d'acide acétique ont ensuite été introduits dans la solution et l'ensemble a été refroidi dans un bac de glace. Quelques gouttes d'acide sulfurique concentré ont été ajoutées au mélange et la formation d'un anneau bleu-gris a témoigné de la présence des stéroïdes (Sofowara, 1993).

II.2.8.2- Détermination qualitative de la teneur en composants de *E. Senegalensis* par HPLC-MS

❖ **Préparation des échantillons**

L'extrait aqueux de *E. senegalensis* a été dissout dans du méthanol de qualité HPLC à une concentration de 5 mg/mL puis filtré à travers une seringue-filtre-membrane. Des aliquots de 5 µL ont été injectés dans le LC-DAD/MS Dionex Ultimate 3000 HPLC (Allemagne), utilisé pour réaliser les analyses.

❖ **Principe**

La séparation des constituants d'un mélange en utilisant une phase mobile (fluide) qui parcourt une colonne remplie de granulés poreux (phase fixe) permet la séparation des différents constituants d'un extrait en utilisant les propriétés physico-chimiques des composés à séparer.

❖ **Conditions HPLC-MS**

Les spectres de masse ont été acquis simultanément par ionisation électrospray en mode d'ionisation positive. Les paramètres suivants ont été utilisés pour les expériences : tension de pulvérisation de 4,5 kV, température du capillaire de 200°C. L'azote a été utilisé comme gaz de gaine (10 l/min). Le spectromètre a été attaché à un système HPLC Ultimate 3000 (Thermo Fisher, USA) composé d'une pompe LC, de traces UV mesurées à 215, 218, 254, 280 et 330 nm et de spectres UV- Diode Array Detector- (DAD) enregistrés entre 190 et 600 nm, d'un échantillonneur automatique (volume d'injection 5 L) et d'un four à colonne (35°C). Les séparations ont été réalisées à l'aide d'une colonne Synergi MAX-RP 100A (50x2 mm, taille des particules 2,5 µm) avec un gradient H₂O (+0,1 % HCOOH) (A)/acétonitrile (+0,1 % HCOOH) (B) (débit 500 µL/min). L'échantillon a été analysé en utilisant un programme de gradient comme suit : 95 % A isocratique pendant 1,5 minute ; gradient linéaire jusqu'à 100 %

B sur 6 minutes, après 100 % B isocratique pendant 2 minutes, le système est revenu à sa condition initiale (90 % A) en 1 minute, et a été équilibré pendant 1 minute.

❖ **Identification des pics**

L'identification des composés sur le spectre HPLC-MS a été effectuée à l'aide du logiciel "Data analysis" et en comparant les spectres UV, MS, la fragmentation MS/MS des pics dans l'échantillon avec ceux des données rapportées dans la littérature de la base de données Scifinder.

II.2.8.3- Phytochimie quantitative de l'extrait aqueux de *E. senegalensis*

❖ **Détermination de la teneur en Polyphénols dans l'extrait aqueux de *E. senegalensis***

Les polyphénols totaux ont été évalués suivant la méthode spectrophotométrique utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu décrite par Folin et Ciocalteu, (1927). A 0,2 mL d'extrait (2 mg/mL) introduit dans un tube à essai, a été ajouté successivement 1,2 mL d'eau distillée et 0,2 mL de réactif de Folin-Ciocalteu (10 %). La solution a été laissée au repos pendant 3 minutes. 0,4 mL de tampon carbonate de sodium (Na_2CO_3 7,5 %) a été ajoutés au mélange. Les tubes ont été bien agités à l'aide d'un vortex, et incubés pendant 20 minutes dans un bain-marie à 40°C et l'absorbance a été lue contre le blanc à 760 nm. L'étalonnage a été réalisé à l'aide d'une solution aqueuse fraîchement préparée de catéchine (0,2 mg/mL). La quantité de polyphénols a été exprimée en mg équivalent catéchine par gramme de matière sèche ($\text{mg}/E_{qcat}/g$ d'extrait sec), en se référant à la courbe d'étalonnage d'équation $y=0,0001375x+0,1359$.

❖ **Détermination de la teneur en flavonoïdes**

La teneur en flavonoïdes dans l'extrait de *E. senegalensis* a été déterminée par la méthode décrite par Chang *et al.*, (2002). L'extrait a été bien homogénéisé avec le mélange méthanol-eau distillée-acide acétique (140 : 50 : 10, v/v). Le mélange a été filtré à l'aide du papier filtre Wattman N°3. A 0,2 mL du filtrat (2 mg/mL) a été ajouté 1 mL du réactif de chlorure d'aluminium (AlCl_3) (formé de 133 mg de cristaux de chlorure d'aluminium et de 400 mg de cristaux d'acétate de sodium dissout dans 100 mL du solvant d'extraction). L'ensemble a été bien homogénéisé à l'aide du vortex et l'absorbance lue contre le blanc à 430 nm. Le blanc a été préparé avec la solution de chlorure d'aluminium et l'eau distillée. La quantité de flavonoïde a été exprimée à l'aide de quercétine (1 mg/mL) et les résultats ont été exprimés en mg équivalent de quercétine par gramme de matière sèche ($\text{mg}/E_{qq}/g$ d'extrait sec), en se référant à la courbe d'étalonnage d'équation $y=0,0003743x+0,01513$.

❖ Détermination de la teneur en fibres brutes

Les fibres brutes ou fibre insolubles regroupent la cellulose, quelques hémicelluloses et la lignine. La teneur en fibres brutes (F) de l'extrait a été déterminée par la méthode décrite par Wolff *et al.*, (1968). A 3 g d'extrait (M_0) ont été introduits dans un bécher contenant de l'acide sulfurique à 0,255 N. Le mélange a été ensuite porté à ébullition pendant 30 minutes puis filtré. Au résidu a été ajouté de la soude à 0,313 N, le mélange a été porté à nouveau à ébullition pendant 30 minutes. Après filtration, le résidu a été lavé 3 fois à l'eau distillée et 2 fois à l'acétone, l'insoluble obtenu a été séché à 105°C pendant 8 heures puis pesé (M_1) et incinéré à 550°C pendant 3 heures et les cendres ont été pesés (M_2). Le résultat a été exprimé en pourcentage et calculé selon la formule suivante

$$h (\%) = 100 \times \frac{(M_1 - M_2)}{M_1} \times 100$$

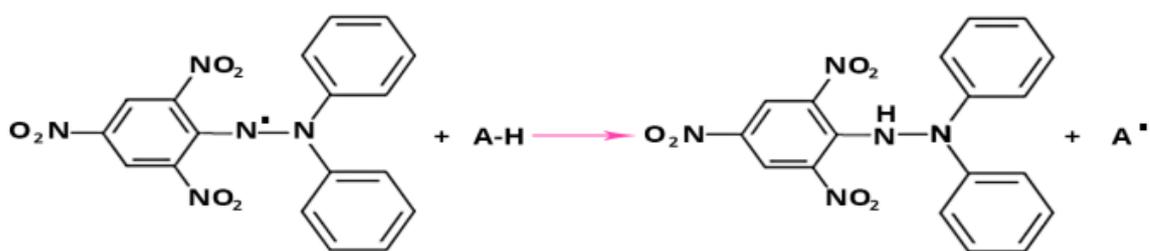
M_0 = Masse initiale de l'extrait, M_1 = Masse insoluble après extraction des fibres, M_2 = Masse après incinération.

II.2.9- Evaluation du potentiel antioxydant de l'extrait de *Erythrina senegalensis*

II.2.9.1- Piégeage du radical DPPH

➤ Principe

Le radical DPPH est stable à température ordinaire et présente une couleur bleue. Les antioxydants présents dans l'échantillon le réduisent entraînant une décoloration facilement mesurable par spectrophotométrie à 515 nm (Blois, 1958).



2,2-diphényl-1-picryle-hydrazyle

2,2-diphényl 1-picryle-hydrazine

➤ Mode opératoire

Dans des tubes à essai contenant 2 mL du réactif DPPH (0,3 mM) ont été ajoutés 500 μ L de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* (0,1 à 1 mg/mL). Le mélange a été mixé et incubé 30 minutes à l'obscurité. Les densités optiques ont été lues à la longueur d'ondes de 515 nm. Un contrôle constitué de DPPH sans extrait a été utilisé. L'acide gallique aux concentrations de 1 ;

0,5 ; 0,25 ; 0,125 et de 0,0625 mg/mL a été utilisé comme standard. Le pourcentage de piégeage du radical DPPH par *E. senegalensis* a été calculé comme suit :

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{(\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon})}{\text{Abs contrôle}} \times 100$$

II.2.9.2- Piégeage du radical ABTS

➤ Principe

En réagissant avec le persulfate de potassium, l'ABTS forme le radical ABTS⁺ (acide 2,2'- Azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonique) de couleur bleue à verte. L'ajout d'antioxydant va réduire ce radical et provoquer la décoloration du mélange facilement mesurable par spectrophotométrie à 734 nm.

➤ Mode opératoire

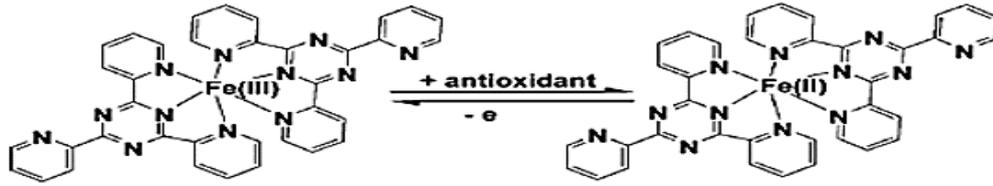
L'activité antiradicalaire a été mesurée selon la procédure décrite par Arnao *et al.*, 2001. La solution stock était constituée de la solution ABTS 7 mM et de la solution de persulfate de potassium 2,4 mM préparées dans l'eau distillée. La solution d'essai a été préparée en mélangeant les deux solutions stock (v/v) qui ont été laissées réagir à l'obscurité pendant 12 heures à température ambiante. La solution résultante a été par la suite préparée, en mélangeant 1 mL de la solution fraîchement préparée d'ABTS pour obtenir une absorbance de $0,700 \pm 0,001$ à 734 nm au spectrophotomètre. La solution fraîchement préparée d'ABTS a été utilisée une seule fois pour le test. L'extrait (1 mL) à différentes concentrations (1 ; 0,5 ; 0,25 ; 0,125 et 0,0625 mg/mL) a été mis en réaction avec 2,5 mL de solution d'ABTS et l'absorbance a été lue à 734 nm après 7 minutes au spectrophotomètre. La capacité de piégeage de *E. senegalensis* a été calculé et comparée à celle de l'acide gallique.

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs contrôle}} \times 100$$

II.2.9.3- Evaluation du pouvoir réducteur du fer (FRAP)

➤ Principe

Cette méthode repose sur l'habilité des substances antioxydantes à réduire le fer ferrique par transfert d'électrons (Benzie et Strain, 1996). Plus précisément, elle mesure la capacité des extraits à réduire le fer ferrique (complexe tripyridyltriazine ferrique) en fer ferreux de couleur bleue (complexe tripyridyltriazine ferreux) et l'absorbance est mesurée à 593 nm.



Complexe tripyridyltriazine ferrique

Complexe tripyridyltriazine ferreux

➤ Mode opératoire

La détermination du pouvoir antioxydant réducteur ferrique des extraits a été réalisée telle que décrite par la méthode de Benzie et Strain (Benzie et Strain, 1996). La solution stock a été préparée à partir de 300 mM de Tampon Acétate, pH 3,6 ; 10 mM TPTZ (2,4,6-tripyridyl S-triazine) dans 40 mM de HCl et 20 mM FeCl₃·6H₂O. La solution de travail a été préparée en mélangeant 25 mL de Tampon Acétate, 2,5 mL de TPTZ et 2,5 mL de FeCl₃·6H₂O. Un volume de 50 µL de chaque concentration d'extrait a été pipeté et introduit dans un tube à essai, 1950 µL de solution FRAP y a été ajouté. Les densités optiques ont été lues à 593 nm contre le blanc. L'étalonnage a été réalisé à l'aide d'une solution aqueuse fraîchement préparée de catéchine (0,2 mg/mL). La quantité d'extrait pouvant réduire le Fe³⁺ a été exprimée en mg équivalent catéchine par gramme de matière sèche (mg/E_qcat/g d'extrait sec), en se référant à la courbe d'étalonnage d'équation $y=0,0007711x+0,1056$.

II.2.10- Activité hypoglycémique *in vitro* de l'extrait aqueux de *E. senegalensis*

II.2.10.1- Détermination de la capacité de chélation du glucose par les fibres brutes de l'extrait de *E senegalensis*

La capacité qu'à l'extrait aqueux de *E. senegalensis* à piéger les molécules de glucose a été faite suivant le protocole décrit par Ou *et al.*, (2001). Dans chaque tube contenant l'extrait de *E Senegalensis* à 1 %, a été ajouté 25 mL d'une solution de glucose à une concentration donnée (5, 10, 20, 50 et 100 mmol/L). L'ensemble a été homogénéisé et incubé dans un bain marie agitateur à 37°C pendant 6 heures puis centrifugé à 4800 tr/min pendant 20 minutes. Le taux de glucose dans le surnageant a été déterminé par spectrophotométrie à 510 nm. La proportion de glucose liée a été déterminée par la formule suivante :

$$\text{Glucose lié} = (G1 - G6) \times \text{volume de la solution de l'échantillon}$$

G1 : Concentration initiale de glucose, **G6** : Concentration restante de glucose, **Glucose lié** (mmoL/g d'extrait).

II.2.10.2- Effets de l'extrait aqueux de *E senegalensis* sur la consommation du glucose par les levures de bière

Ce test a été effectué pour évaluer l'activité de l'extrait sur la consommation du glucose par la levure de bière (*Saccharomyces Cerevisiae*) suivant le protocole décrit par Cirillo (1962). La levure de bière (5 %) a été dissout dans de l'eau distillée (100 mL) puis centrifugée plusieurs fois à 4000 tr/minutes pendant 5 minutes jusqu'à ce que le surnageant soit limpide. Les différentes concentrations de l'extrait de plante ont été préparées (250, 500, 750, 1000, 2000 µg/mL). A chaque échantillon de l'extrait a été ajouté à 1 mL d'une solution de glucose (5 ; 10 ; 25 ; 50 mM) et l'ensemble a été incubé pendant 10 minutes à 37°C. Une solution composée du surnageant de levure obtenu et de l'eau distillée a été préparée à 10 % (v/v). Dès l'ajout de 10 µL de surnageant, les tubes ont été centrifugés à 2500 tr/minutes pendant 5 minutes. La metformine a été utilisé comme contrôle. Les densités optiques ont été lues au spectrophotomètre à 510 nm et la concentration de glucose a été déterminée dans le surnageant selon la formule suivante :

$$\text{Consommation du glucose (\%)} = 100 \times \frac{(\text{Abs échantillon} - \text{Abs contrôle})}{\text{Abs échantillon}}$$

Abs= Absorbance.

II.2.10.3- Evaluation de l'activité de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur quelques hydrolases

❖ Effets sur l'activité de l'alpha-amylase

La méthode utilisée pour cette étude est celle de Xiao *et al.*, (2006). L'extrait de plante (50 µL) à différents concentrations (0,0625-2 mg/mL) et 50 µL d'une solution d'α-amylase de *Aspergillus oryzae* (5 U/mL) ont été introduits dans les tubes à essai. Après incubation à 37°C pendant 15 minutes, 50 µL d'une solution d'amidon fraîchement préparée ont été ajoutés à la préparation et le mélange a été incubé pendant 20 minutes à température ambiante. Puis 2 mL du réactif stop ont été ajouté et le mélange a été chauffé pendant 15 minutes dans un bain-marie à 60°C. L'acarbose a été utilisé comme contrôle. L'absorbance a été lue à 540 nm et l'activité de l'alpha-amylase a été calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Inhibition (\%)} = 100 \times \frac{\text{Abs du contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs du contrôle}}$$

❖ Effets sur l'activité de l'alpha-glucosidase

L'effet de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'activité de l'alpha-glucosidase a été déterminé selon la méthode chromogénique décrite par Xiao *et al.*, (2006) avec quelques modifications. Une solution de p-nitrophenyl glucopyranoside (pNPG, 10 mM) a été préparée dans de l'eau distillée. Le tampon phosphate (20 mM, pH 6,9) ; une solution de Glutathion réduit (3 mM) et le carbonate de sodium (100 mM) ont été préparés. La solution d'alpha-glucosidase (*Bacillus stearothermophilus*, 0,15 unité/mL) a été pré-incubée avec l'extrait de *E. senegalensis* à différentes concentrations (0,0156 to 10 mg/mL) pendant 5 minutes et 10 mM de substrat (pNPG) ont été ajoutés au mélange pour débiter la réaction. Le mélange a été incubé à 37°C pendant 20 minutes et la réaction a été arrêtée par ajout de 2 mL de Na₂CO₃ (100 mM). L'activité de l'alpha-glucosidase a été déterminée en mesurant la densité optique du produit libéré (p-nitrophenol) à partir du pNPG à 400 nm. L'acarbose a été utilisé comme standard pendant que le tampon phosphate est utilisé comme témoin. L'activité de l'alpha-glucosidase est calculée selon la formule :

$$\text{Inhibition (\%)} = \left[1 - \left(\frac{\text{Abs du contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs du contrôle}} \right) \right] \times 100$$

II.2.5.4- Évaluation de l'activité de l'extrait aqueux de *E senegalensis* sur la glycosylation de l'hémoglobine

Ce test a été effectué pour évaluer l'activité inhibitrice de l'extrait sur le degré de glycation de l'hémoglobine.

❖ Préparation de l'hémoglobine

Le sang des rats sains a été collecté dans un tube à essai contenant un anticoagulant (héparine). L'hémolysât a été préparé selon le principe de la lyse hypotonique (Adisa *et al.*, 2004). Le volume de sang collecté a été lavé trois fois avec une solution de NaCl 0,14M. Un volume (10 mL) de la suspension de globules rouges a été lysé avec deux volumes de 0,01M du tampon phosphate de pH 7,4 et 0,5 volume de solution de CCl₄. L'hémolysât a été séparé des débris par centrifugation à 2300 tr/minutes pendant 15 minutes à température ambiante. Le surnageant riche en hémoglobine a été ensuite conservé à 4°C (Adisa *et al.*, 2004).

❖ Évaluation de la glycation de l'hémoglobine

La solution d'hémoglobine (1 mL) a été distribuée dans des tubes à essai. Chaque tube contenant au préalable 1 mL de glucose à différentes concentrations (2, 10, et 20 mg/mL). Le tube contrôle ne contenant pas la solution de glucose. Le contenu de chaque tube a été incubé à

température ambiante pendant 0, 24, 48 et 72 heures. Les quantités d'hydroxyméthylfurfural (mM) correspondant au degré de glycosylation ont été par spectrophotométrie à 443 nm (Adisa *et al.* 2004).

❖ **Evaluation des effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'hémoglobine glyquée**

À 1 mL de solution d'hémoglobine, a été ajouté 5 µL de gentamycine et 25 µL d'extrait aqueux de *E. senegalensis* (30 µg/mL). La réaction a été déclenchée par l'addition de 1 mL de glucose (20 mg/mL) dissout dans une solution de tampon phosphate 0,01 M (pH 7,4) et incubée dans l'obscurité à température ambiante pendant 0, 24, 48 et 72 heures. Les concentrations de l'hémoglobine libre ont été estimées au spectrophotomètre à 443 nm (Adisa *et al.*, 2004).

II.2.10.5- Evaluation *in vitro* des effets de l'extrait sur l'activité de la trypsine et de la dénaturation de l'albumine

❖ **Effets sur l'activité de la trypsine**

L'activité inhibitrice de la trypsine *in vitro* a été réalisée selon la méthode de Sakat *et al* (2010). Dans un tube, le mélange constitué d'1 mL de trypsine (6 %), 1 mL de tampon Tris HCl (20 mM, pH 7,4) et 1 mL d'extrait à différentes concentrations a été incubé pendant 5 minutes. Puis 1 mL de caséine à 0,8 % a été ajouté au mélange. Les tubes ont été homogénéisés et incubé pendant 20 minutes supplémentaires. L'acide perchlorique (70 %, 2 mL) a été ajouté au mélange pour stopper la réaction. La suspension trouble a été centrifugée et l'absorbance du surnageant a été lue à 210 nm contre un blanc (tampon Tris). Le pourcentage de l'activité inhibitrice de la trypsine a été calculé suivant la formule :

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{\text{Abs du contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs du contrôle}} \times 100$$

❖ **Dénaturation de l'albumine**

➤ **Principe**

La capacité des substances bioactives à inhiber ou réduire la dénaturation des protéines tissulaires, fonctionnelles et structurales induit par les chocs thermiques qui augmentent la vibration et la rotation de ces macromolécules et augmentent l'instabilité des liaisons faibles (Sakat *et al.*, 2010).

➤ **Mode opératoire**

Le mélange réactionnel (2 mL) contenait de la trypsine (6 %), 1 mL de tampon (Tris-HCl 20 mM, pH 7,4) et un 1 mL d'extrait de *E. senegalensis* a différentes concentrations. Le tout a été incubé à 37°C pendant 5 minutes avant l'ajout de 1 mL de caséine à (0,8 % ; m/v). Le mélange a été incubé pendant 20 minutes supplémentaires et 2 mL d'acide perchlorique à 70 % ont été ajoutés au mélange pour stopper la réaction. La suspension nuageuse a été centrifugée et l'absorbance du surnageant a été lue à 210 nm à l'aide d'un spectrophotomètre URIT 810 contre le tube blanc. L'expérimentation a été réalisée en triplicate. Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de l'albumine été calculé d'après la formule :

$$\text{Inhibition (\%)} = 100 \times \frac{\text{Abs du contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs du contrôle}}$$

II.2.10.6- Détermination *in vitro* de l'effet de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la production de l'oxyde nitrique par les macrophages primaires de rat

Afin de déterminer l'effet de l'extrait de plante sur la production de l'oxyde nitrique (NO) par les macrophages primaires, ces cellules ont été isolées, puis exposées à l'extrait de plante à différentes concentrations pour évaluer la viabilité des cellules exposées aux différentes concentrations d'extrait de plante ainsi que la quantité d'oxyde nitrique produite par ces cellules a été déterminées.

❖ Isolement et purification des macrophages péritonéaux

La production des macrophages a été stimulée par l'injection dans la cavité péritonéale du rat de 2 mL d'une solution d'amidon 2 % (dans le tampon phosphate salin 0,1 M, pH 7,4). Après quatre jours, le rat a été sacrifié par dislocation cervicale et 20 mL du même tampon ont été injectés dans sa cavité péritonéale. Le tampon pré-injecté a été récupéré dans un tube eppendorf de 50 mL après dissection et massage de la cavité abdominale de l'animal. Cette solution contenant les macrophages et les hématies a été centrifugée à 3000 tr/minutes à 4°C pendant 10 minutes. Le surnageant a été éliminé et les hématies contenues dans le culot ont été lysés par choc osmotique en suspendant le culot dans 1 mL de NaCl 0,05 M pendant une minute. L'isotonicité a été rétablie après lyse des hématies par ajout de 1 mL de NaCl 0,25 M, puis l'ensemble a été centrifugé comme précédemment. Le surnageant a été éliminé et le culot suspendu dans 2 mL de milieu de culture "Dulbecco's Modified Eagles Medium" (DMEM). La concentration et le pourcentage de viabilité cellulaire ont été déterminés par comptage des cellules après coloration au Bleu Trypan (Bansal, 1987).

❖ **Exposition des macrophages à l'extrait aqueux de *E. Senegalensis***

Les macrophages ont été réparties dans différents puits à raison de 10^5 cellules/mL. Dans les puits tests et témoins positifs, 150 μ L de solution de cellules ont été introduit avec 50 μ L de LPS (1 μ g/mL) ; dans les puits du blanc 150 μ L de solution de cellules ont été introduit avec 50 μ L de DMEM. La microplaque a été incubée pendant 1h à 37°C, puis 50 μ L d'extrait à concentrations (0,01 ; 0,1 ; 1 ; 10 ; 50 et 100 μ g/mL) ont été ajoutées dans les puits tests et 50 μ L de DMEM dans les puits du blanc et du témoin positif. La microplaque a été de nouveau incubée pendant 3 heures à 37°C. Les surnageants ont été utilisés pour le dosage de l'oxyde nitrique par la méthode de Griess, tandis que les culots ont été utilisés pour les tests de viabilité au 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium (MTT).

❖ **Test de viabilité cellulaire au MTT**

➤ **Principe**

Le MTT est un réactif utilisé pour évaluer l'activité de la succinate déshydrogénase mitochondriale. Cette enzyme est capable de réduire le sel de tétrazolium de couleur jaune en un produit formazan bleu violet qui absorbe avec un maximum à une longueur d'onde de 550 nm. Seules les cellules avec une mitochondrie fonctionnelle peuvent réduire le MTT (Monsees *et al.*, 1998).

➤ **Mode opératoire**

Le culot cellulaire issu des différentes incubations a été repris dans 100 μ L d'une solution de MTT (0,5 mg/mL dans le PBS) et le mélange a été incubé à 37°C pendant 1 heure 30 minutes. Le surnageant a été éliminé et 100 μ L d'isopropanol acidifié ont été ajoutés dans chaque tube pour dissoudre les cristaux de formazan formés. L'absorbance de la solution bleue violette obtenue a été lue à 550 nm contre la solution d'isopropanol acidifié. Les pourcentages de viabilité cellulaire ont été calculés en utilisant la formule suivante :

$$\text{Viabilité (\%)} = \frac{\text{Absorbance de l'échantillon}}{\text{Absorbance du témoin}} \times 100$$

II.2.5.10.8- Evaluation des effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la production de testostérone par les cellules interstitielles *in vitro*

Afin d'évaluer la viabilité des cellules interstitielles (cellule de Leydig) après exposition à l'extrait de plante, le test de viabilité cellulaire au bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium (MTT) a été réalisé suivant le protocole décrit par Monsees *et al.*,

(1998). Les concentrations d'extrait de viabilité élevée ont servi pour le dosage de la testostérone. La hCG a été utilisée comme contrôle.

➤ **Isolement des cellules interstitielles**

Un rat mâle adulte a été sacrifié par dislocation cervicale. Les testicules ont été prélevés, puis lavés successivement à l'eau du robinet et à l'éthanol à 70 %. Ensuite, sous une hôte à flux laminaire, ces testicules ont été décapsulés, dilacérés, puis transférés dans le milieu de dissociation (DMEM/Ham F12 contenant 2 mg/mL de collagénase de type I ; 0,2 mg/mL STI et 20 µg/mL de DNase) à raison de 7 à 10 g de testicule dilacéré pour 20 mL de milieu de dissociation. L'ensemble a été incubé au bain marie à 34°C sous agitation pendant 20 minutes au bout duquel le mélange a été décanté et le surnageant récupéré. Le culot restant contenant les tissus non digérés a été soumis à 2 étapes supplémentaires de dissociation tel que décrit précédemment. A la fin de ce processus, les surnageants ont été centrifugés à 2500 tr/minutes et à 18°C, pendant 10 minutes. Le culot contenant les cellules interstitielles a été lavé 3 fois dans le milieu de culture DMEM/Ham F12. A chaque lavage, 20 mL de milieu DMEM/Ham F12 ont été ajoutés au culot et l'ensemble a été homogénéisé et centrifugé comme précédemment. A la fin du lavage, le culot cellulaire a été suspendu dans 20 mL de milieu culture DMEM/Ham F12 contenant de BSA (2 mg/mL), 10 µg/mL de vitamine A, 10 µg/mL de vitamine E, 50 µg/mL de streptomycine et 50 UI/mL de pénicilline. La concentration cellulaire et le pourcentage de viabilité des cellules ont été déterminés par comptage des cellules après coloration au Bleu Trypan (Moundipa *et al.*, 2005).

➤ **Comptage cellulaire par coloration au Bleu Trypan**

✓ **Principe :**

Encore appelé Bleu Niagara ou Bleu diamine, c'est un colorant vital azoïque et anionique d'exclusion, sa charge négative lui permet d'interagir avec la cellule que si la membrane de cette dernière est endommagée. Ainsi, il pénètre dans les cellules mortes et les colore en bleu tandis que les cellules vivantes l'expulsent immédiatement et restent brillantes (Freshney et Liss, 1987).

➤ **Mode opératoire :**

Dix microlitres (10 µL) de suspension cellulaire ont été diluées 50 fois dans une solution de Bleu Trypan 0,4 %. Après agitation, 10 µL de cette solution ont été introduits dans chacun des deux quadrillages de la cellule de Malassez, puis recouvert par une lamelle. L'hemocytomètre a été observé sous microscope optique (objectif 40X) pour le dénombrement

des cellules mortes et des cellules vivantes. Le dénombrement a eu lieu dans quatre rectangles de chacun des deux quadrillages de la cellule de Malassez. La concentration et le pourcentage de viabilité cellulaire ont été déterminés par les formules ci-dessus.

$$N_1 = n_1 \times 100 \times 10^3 \times fd$$

$$N_2 = n_2 \times 100 \times 10^3 \times fd$$

$$V (\%) = (N_1/N_2) \times 100$$

N_1 : concentration des cellules vivantes (cellules/mL) ; n_1 : moyenne du nombre de cellules vivantes comptées dans les 5 rectangles ; fd : facteur de dilution ; N_2 : concentration totale (mortes et vivantes) des cellules (cellules/mL) ; n_2 : moyenne du nombre total de cellules comptées dans les 5 rectangles ; $V (\%)$: Viabilité cellulaire (%).

➤ **Evaluation de l'effet *in vitro* de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la viabilité des cellules interstitielles et le taux de testostérone**

Une suspension cellulaire à 5×10^6 cellules/mL a été préparée. Puis 500 μ L de cette solution ont été introduits dans les tubes à essai contenant 50 μ L d'extrait de plante aux concentrations (0,1 ; 1 ; 10 ; 100 et 1000 μ g/mL). Dans les tubes témoins négatifs, 50 μ L de milieu de culture et 50 μ L d'eau distillée à la place de l'extrait de plante. Dans les tubes témoins positifs, une hormone, la "human Chorionic Gonadotrophin" (hCG) de concentration 50 UI/mL a été introduite. Chaque tube a été incubé à 32°C, sous atmosphère 5 % pendant 4 heures. Après incubation, tous les tubes ont été centrifugés à 3000 tr/minutes à 18° C pendant 10 minutes. Le surnageant a été prélevé pour le dosage de la testostérone et le culot cellulaire a été utilisé pour le test de viabilité cellulaire au MTT (Moundipa *et al.*, 2005).

II.2.12- Analyses statistiques

Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 8.0.1. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne \pm erreur standard sur la moyenne (ESM). Les différentes valeurs ont été comparés à l'aide du test d'analyse des variances "one-way ANOVA" suivi du test T-student ou du post-test de comparaison multiple de Tukey. Les différences étaient considérées comme significative à $p < 0,05$.

CHAPITRE III :
RESULTATS ET DISCUSSION

III.1- Résultats

III.1.1- Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur quelques paramètres anthropométriques des rats hypertendus diabétiques

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques les prises alimentaire et hydrique, la masse des fèces et le volume urinaire pendant les quatre semaines de traitement sont résumés dans la Figure 27.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au groupe témoin normal (TN), une augmentation significative à la fin de chaque semaine de la consommation alimentaire/rat/24h. Cette augmentation était de 78,03 % ($p < 0,001$), 70,77 % ($P < 0,001$), 102 % ($p < 0,001$) et de 87,10 % ($p < 0,001$) respectivement pendant les quatre semaines de traitement. L'extrait de plante aux différentes doses tout comme la combinaison metformine et nifédipine, a entraîné, en comparaison au THD, une diminution significative de la consommation alimentaire. Cette diminution était de l'ordre de 33,03 % ($p < 0,001$) chez les animaux ayant reçu l'extrait à la dose de 300 mg/kg à la deuxième semaine de traitement, de 35,45 % ($p < 0,01$) de 31,72 % ($p < 0,01$) de 33,58 % ($p < 0,01$) et de 48,51 % ($p < 0,001$) à la troisième semaine chez les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN respectivement, de 33,45 % ($p < 0,01$) de 47,24 % ($p < 0,001$) de 38,62 % ($p < 0,001$) et de 51,72 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine de traitement chez les groupes TMN, ES 50, ES 100 et ES 300 respectivement (Figure 27A).

La masse des fèces/rat/24h était élevé pendant les quatre semaines, chez le THD en comparaison au TN de 79,75 % ($p < 0,05$), de 60,27 % ($p < 0,01$), de 1,29 % ($p < 0,001$) et de 119 % ($p < 0,001$) respectivement. En comparaison avec le groupe THD, les valeurs de la masse des fèces étaient de 44,23 % ($p < 0,05$) et de 64,12 % ($p < 0,01$) inférieures à la première semaine chez les groupes ayant reçus l'extrait de plante aux doses respectives de 50 et 100 mg/kg ; de 53,74 % ($p < 0,001$) ; à la deuxième semaine avec l'extrait de plante à la dose de 300 mg/kg. Une diminution de l'ordre de 46,13 % ($p < 0,001$) de 57,56 % ($p < 0,001$) de 40,59 % ($p < 0,001$) a été noté à la troisième semaine chez le groupe TMN, ES 50 et ES 100 mg/kg respectivement ; de 46,74 % ($p < 0,001$) de 52,28 % ($p < 0,001$) de 48,70 % ($p < 0,001$) et de 45,77 % ($p < 0,001$) pour chez les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN à la quatrième semaine respectivement (Figure 27B).

Le THD par rapport au TN avait une prise hydrique/rat/24h élevé pendant les quatre semaines de traitement de 1,09 fois ($p < 0,001$) de 2,23 fois ($p < 0,001$) de 1,79 fois ($p < 0,001$)

et de 2,04 fois ($p < 0,001$) respectivement. Une diminution de 41,72 % ($p < 0,001$), de 47,85 % ($p < 0,001$), de 47,85 % ($p < 0,001$) et de 41,72 % ($p < 0,001$) a été notée à la première semaine ; de 33,33 % ($p < 0,05$) de 37,50 % ($p < 0,01$) de 30,83 % ($p < 0,001$) et de 47,83 % ($p < 0,001$) à la troisième semaine, de 45,24 % ($p < 0,001$) de 61,66 % ($p < 0,001$) de 53,45 % ($p < 0,001$) et de 60,24 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine de traitement respectivement chez les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN en comparaison avec le groupe THD (Figure 27C).

La Figure 27D montre une augmentation du volume urinaire/rat/24h chez le THD par rapport au TN de 1,59 fois ($p < 0,001$), de 1,67 fois ($p < 0,001$), de 3,71 fois ($p < 0,001$) et de 1,88 fois ($p < 0,001$) pendant les quatre semaines de traitement respectivement. Les valeurs étaient inférieures de 50,00 % ($p < 0,001$), de 45,45 % ($p < 0,001$), de 54,56 % ($p < 0,001$) et de 35,00 % ($p < 0,01$) à la première semaine, de 52,27 % ($p < 0,001$) de 55,68 % ($p < 0,001$) de 38,64 % ($p < 0,001$) et de 53,18 % ($p < 0,001$) à la deuxième semaine ; de 71,21 % ($p < 0,001$), de 75,76 % ($p < 0,001$), de 71,21 % ($p < 0,001$) et de 71,21 % ($p < 0,001$) la troisième semaine ; de 48,98 % ($p < 0,001$) de 59,18 % ($p < 0,001$) de 60,20 % ($p < 0,001$) et de 67,35 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine de traitement respectivement chez les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN en comparaison avec le groupe THD.

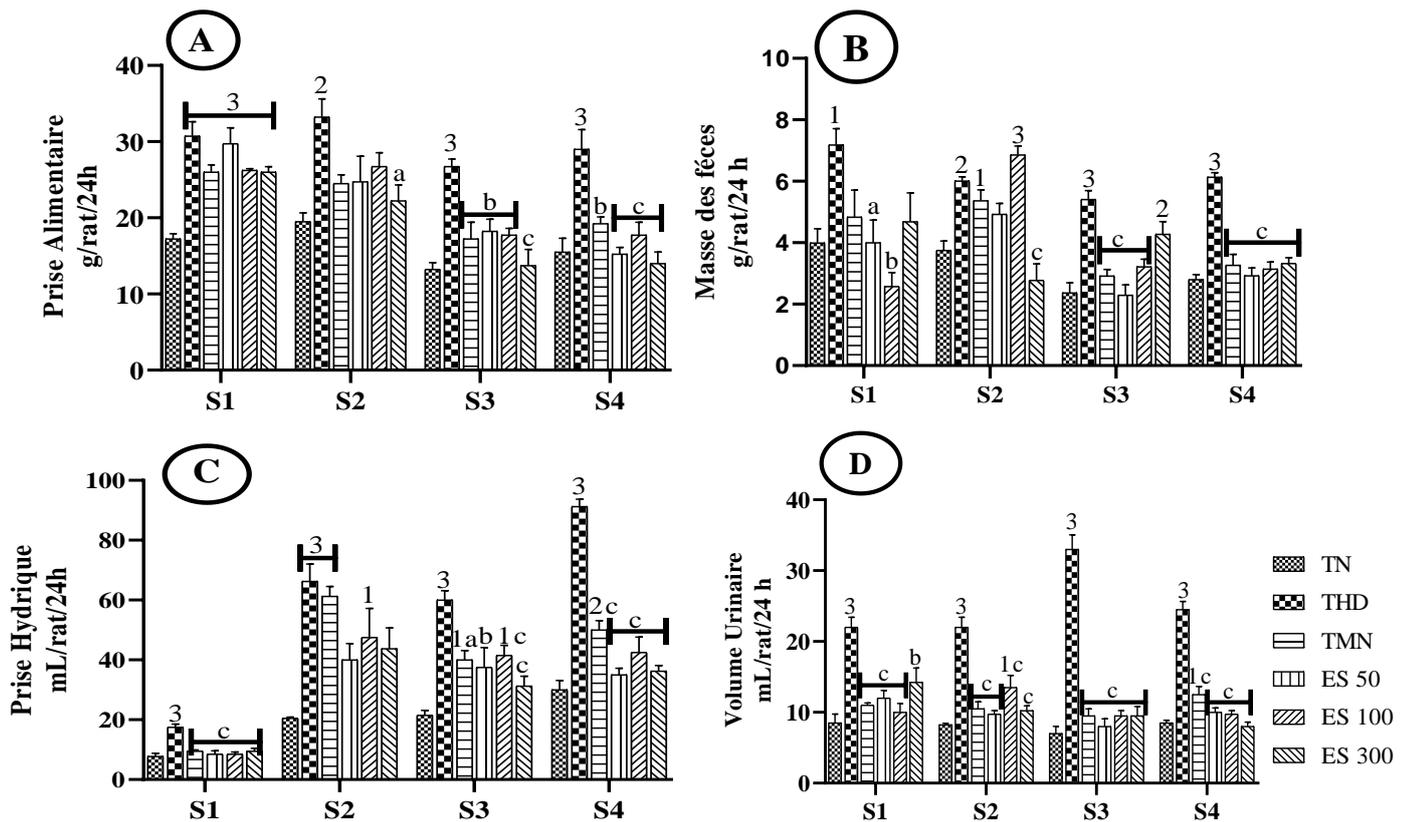


Figure 27 : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la prise alimentaire (A), la masse de fèces (B), la prise hydrique (C) et le volume urinaire (D) chez les hypertendus diabétiques.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **S** : semaine, **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.2- Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur quelques paramètres hémodynamiques

III.1.2.1- Effets de *E. senegalensis* sur quelques paramètres hémodynamiques avant l'installation de quelques complications

Le Tableau XXXVII montre les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque après quatre semaines de traitement.

Il a été observé une augmentation significative (p < 0,001) chez les rats témoins hypertendus diabétiques (THD) par rapport aux rats témoins normaux (TN) de la pression artérielle systolique (PAS) de 44,35 %, diastolique (PAD) de 82,50 %, moyenne (PAM) de

65,16 % et de la fréquence cardiaque (FC) de 7,55 %. L'administration de l'extrait à la dose de 100 mg/kg a diminué significativement la PAS de 20,44 %, ($p < 0,01$), la PAD de 31,95 %, la PAM de 15,04 % et la FC de 8,62 % ($p < 0,001$). L'extrait à la dose de 200 mg/kg ou la combinaison metformine nifédipine aux doses respectives de 200 et de 10 mg/kg a baissé de manière significative ($p < 0,001$) la PAS (27,49 % et 26,13 %), la PAD (25,82 % et 29,62 %), la PAM (24,54 % et 28,21 %), et la FC (11,15 % et 18,52 %) respectivement par rapport aux THD.

Tableau XXXVII : Effets de *E. senegalensis* sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque avant l'installation des complications

Paramètres	TN	THD	RMN	ES 100	ES 200
PAS (mmHg)	107,10±2,13	154,60±5,87 ^c	114,20±4,13 ³	123,00±3,48 ²	112,10±7,48 ³
PAD (mmHg)	64,44±2,13	117,60±4,33 ^c	82,77±4,92 ^{a3}	71,10±1,37 ³	87,23±3,10 ^{b3}
PAM (mmHg)	78,65±1,92	129,90±4,78 ^c	93,28±4,08 ^{a3}	88,40±1,61 ³	98,02±2,85 ^{b3}
FC (BPM)	335,10±3,81	360,40±2,55 ^c	293,50±7,23 ^{c3}	306,20±3,56 ^{b3}	320,20±5,40 ³

Chaque valeur représente la moyenne \pm ESM ; n = 5 ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats normaux ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats hypertendus diabétiques ; **TN** : rats témoins normaux recevant de l'eau distillée, **THD** : rats diabétiques hypertendus, **RMN** : rats hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 100 et ES 200** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg.

III.1.2.1- Effets de *E. senegalensis* sur quelques paramètres hémodynamiques après l'installation de quelques complications

Le Tableau XXXVIII montre les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque après 4 semaines de traitement des rats hypertendus diabétiques après installation des complications.

Il a été noté chez le groupe témoins hypertendus diabétiques par rapport au groupe témoins normaux, une augmentation significative ($p < 0,001$) des pressions artérielles systolique (PAS) de 34,78 %, diastolique (PAD) de 38,05 %, moyenne (PAM) de 37,40 % pulsée (PP) de 27,88 % et de la fréquence cardiaque (FC) de 25,00 %. L'administration de l'extrait aux différentes doses ou le traitement combinant la metformine et la nifédipine a entraîné une diminution significative ($p < 0,001$) de ces différents paramètres en comparaison avec le groupe hypertendu diabétique. Les valeurs étaient inférieures de l'ordre de 20,00 %,

21,29 %, 23,23 % et de 14,19 %, pour la PAS chez les groupes TMN, ES 50, ES 100 et ES 300 respectivement. Cette diminution était de l'ordre de 14,64 % ($p < 0,01$) et de 25,11 % ($p < 0,001$) pour la PAD chez les groupes ayant reçus l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 300 mg/kg ; de l'ordre de 15,30 % ($p < 0,001$), 18,00 % ($p < 0,001$), 24,87 % ($p < 0,001$) et de 8,70 % ($p < 0,05$) pour la PAM chez les groupes TMN, ES 50, ES 100 et ES 300 respectivement. Les valeurs étaient inférieures de 29,34 %, 27,54 %, 24,26 % et de de 30,00 % pour la PP ; de l'ordre de 19,15 %, 29,86 %, 21,69 % et de de 14,93 % pour la FC respectivement chez les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN en comparaison aux témoins hypertendus diabétiques.

Tableau XXXVIII : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres hémodynamiques après l'installation des complications

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
PAS (mmHg)	115,00±2,59	155,00±2,20 ³	133,00±1,62 ^{3c}	124,00±1,51 ^{1c}	122,00±1,23 ^c	119,00±2,28 ^c
PAD (mmHg)	67,80±1,23	93,60±1,11 ³	90,60±2,61 ³	83,90±3,44 ³	79,90±2,08 ^{1b}	70,10±2,84 ^c
PAM (mmHg)	83,70±1,05	115,00±1,15 ³	105,00±1,70 ^{3a}	97,40±3,73 ^{3c}	94,30±1,13 ^{1c}	86,40±1,79 ^c
PP (mmHg)	47,70±0,61	61,00±1,45 ³	42,70±2,88 ^c	43,10±1,85 ^c	44,20±1,47 ^c	46,20±2,09 ^c
FC (BPM)	284,00±5,40	355,00±5,91 ³	302,00±6,26 ^c	287,00±4,81 ^c	249,00±4,17 ^{2c}	278,00±6,49 ^c

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **BPM**: battement par minute, **FC**: fréquence cardiaque, **PAS**: pression artérielle systolique, **PAD**: pression artérielle diastolique, **PAM**: pression artérielle moyenne, **PP** : pression pulsée ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.3- Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur la glycémie des rats hypertendus diabétiques

III.1.3.1- Effets de *E. senegalensis* sur la glycémie des rats hypertendus diabétiques avant l'installation de quelques complications

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le taux sérique du glucose après quatre semaines de traitement sont présentés dans la Figure 28.

Les résultats ont montré une augmentation ($p < 0,001$) du taux sérique de glucose de 15,85 % chez les rats témoins hypertendus diabétiques (THD) par rapport aux rats témoins normaux (TN). Dans les groupes traités à l'extrait aux doses de 100 mg/kg (ES 100) et de 200 mg/kg (ES 200) ou à la combinaison metformine (200 mg/kg) et nifédipine (10 mg/kg), il a été observé par rapport au groupe THD une baisse significative ($p < 0,001$) du taux sérique de glucose de 15,49 %, de 10,53 % et de 8,02 %, respectivement.

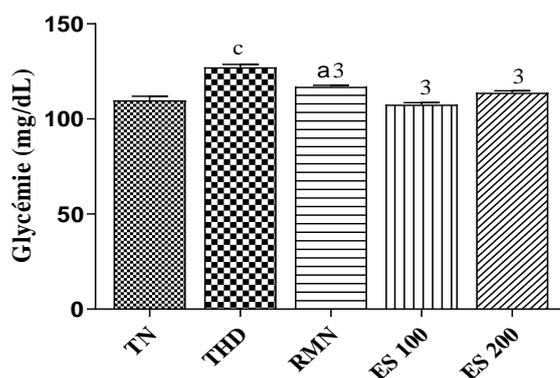


Figure 28 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la glycémie des rats diabétiques hypertendus avant l'installation des complications.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$, ^a $p < 0,05$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats normaux; ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats diabétiques et hypertendus ; **TN** : rats témoins normaux, **THD** : rats diabétiques hypertendus, **RMN** : rats hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 100** et **ES 200** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg.

III.1.3.2- Effets de *E. senegalensis* sur la glycémie des rats hypertendus diabétiques après l'installation de quelques complications

III.1.3.2.1- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la glycémie pendant le traitement

La Figure 29 présente l'évolution de la glycémie, tout au long de l'expérimentation, des animaux hypertendus diabétiques ayant reçus l'extrait aqueux de *E. senegalensis*.

Il a été observé une augmentation significative ($p < 0,001$) de la glycémie chez les hypertendus diabétiques par rapport au témoin normal juste avant l'injection de la streptozotocine, et quatre semaines plus tard, le jour de la confirmation (J1) qui correspondait au début du traitement. Cette augmentation était de l'ordre de 26,83 % ($p < 0,001$) et de 2,34 fois ($p < 0,001$) respectivement. A la fin de chaque semaine pendant la période de traitement, il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique, en comparaison avec au groupe témoin normal, une augmentation significative ($p < 0,001$) de la glycémie de 2,45 fois, de 2,45 fois, de 2,73 fois et de 2,01 fois respectivement. A la première semaine, le groupe recevant le traitement de référence ainsi que ceux recevant l'extrait aux différentes doses ont présenté une diminution significative ($p < 0,001$) de la glycémie par rapport aux animaux témoins hypertendus diabétiques de l'ordre de 23,76 %, de 19,15 %, de 27,30 % et de 30,50 % respectivement. A la deuxième semaine, les valeurs de la glycémie étaient significativement ($p < 0,001$) inférieure par rapport au témoin hypertendu diabétique respectivement de 29,41 %, de 32,55 %, de 30,20 % et de 38,82 %. A la troisième semaine, le groupe recevant le traitement de référence ainsi que ceux recevant l'extrait aux différentes doses présentent une diminution significative ($p < 0,001$) de la glycémie par rapport au lot témoins hypertendus diabétiques de l'ordre de 35,38 %, de 59,57 %, de 57,76 % et de 50,54 % respectivement. Le groupe recevant le traitement de référence ainsi que ceux recevant l'extrait aux différentes doses, ont présenté, à la quatrième semaine, une diminution significative ($p < 0,001$) de la glycémie par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique de 35,38 %, de 59,57 %, de 57,76 % et de 50,54 %. A la quatrième semaine, l'extrait aux différentes doses a ramené les valeurs de la glycémie proches de celles du groupe témoins normaux.

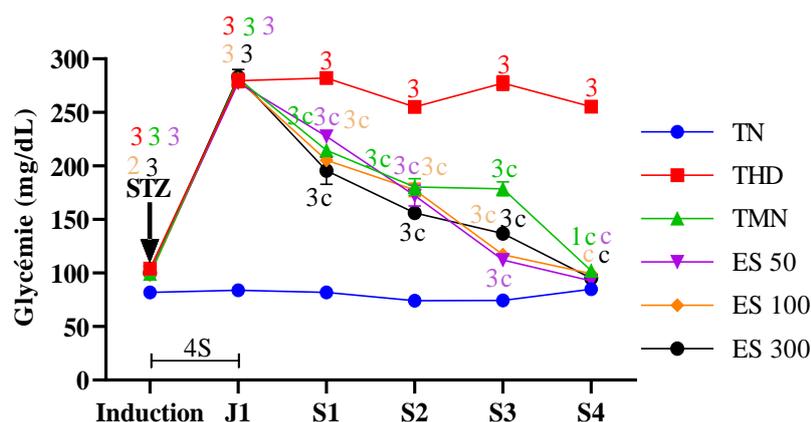


Figure 29 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la glycémie pendant le traitement après l'installation des complications.

Chaque point représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **J1** : 1^{er} jour de traitement, **S** : semaine, **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.3.2.2- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur le taux sérique du glucose à la fin du traitement

La Figure 30 présente les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la concentration sérique du glucose après quatre semaines de traitement.

Il a été noté chez le groupe témoin hypertendu diabétique (THD) en comparaison au groupe témoin normal (TN), une augmentation significative ($p < 0,001$) de la glycémie d'environ 2,06 fois. L'administration de l'extrait aux différentes doses tout comme l'association metformine et nifédipine a entraîné une diminution significative ($p < 0,001$) du taux sérique de glucose par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique. Cette diminution était de 65,93 %, 63,27 %, 64,83 % et de 61,82 % respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN en comparaison avec le groupe THD.

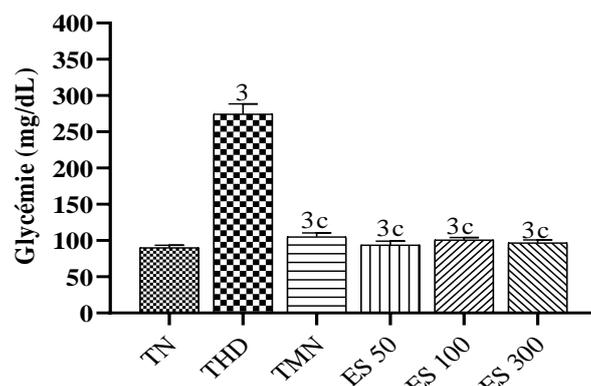


Figure 30 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la concentration du glucose sérique après installation de quelques complications.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; $^3 p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; $^c p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.3.2.3- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la sensibilité à l'insuline après installation des complications

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la sensibilité à l'insuline avant et après le traitement sont présentés dans la Figure 31.

Avant le début du traitement, il a été observé chez le témoin normal (TN) et hypertendu diabétique (THD), une diminution significative ($p < 0,001$) de la glycémie après administration de l'insuline. La diminution était de 22,19 % et 3,71 % à la 15 minutes ; de 43,45 % et 22,19 % à la 30 minutes, de 60,69 % à 37,0 % à la 45^{ème} minute et de 69,98 % à 40,20 % à la 60^{ème} minute chez le TN et THD par rapport à la glycémie de départ (Figure 31A). A la fin du traitement, les résultats ont montré chez le groupe TN, en comparaison au groupe THD, une diminution significative de la glycémie. Cette diminution était de 7,94 % contre 1,68 % ($p < 0,01$), de 20,90 % contre 4,30 % ($p < 0,001$), de 28,30 % contre 6,46 % ($p < 0,001$) et de 32,00 % contre 10,10 % ($p < 0,001$) respectivement à la 15^{ème}, 30^{ème}, 45^{ème} et 60^{ème} minute post administration de l'insuline par rapport aux valeurs de base. Les groupes ayant reçus le traitement associant la metformine et nifédipine ou à l'extrait aux différentes doses, par rapport au groupe THD, ont montré une diminution significative de la sensibilité à l'insuline. Cette diminution était de 9,84 % ($p < 0,05$), 13,30 % ($p < 0,001$), 9,84 % ($p < 0,01$) et de 13,80 % ($p < 0,001$) 15 minutes post administration de l'insuline respectivement chez les animaux du groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN ; de 15,20 % ($p < 0,01$), 19,70 % ($p < 0,001$), 15,50 %

($p < 0,01$) et de 13,90 % ($p < 0,05$) 30 minutes post administration de l'insuline respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. La même diminution significative ($p < 0,001$) de la glycémie a été observé après 45 minutes, cette diminution était de 24,60 %, 27,60 %, 24,40 % et de 19,70 % respectivement chez le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN ; de 34,30 %, 35,70 %, 33,10 % et de 28,70 % 60 minutes post administration de l'insuline respectivement chez le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 31B, 31C et 31D).

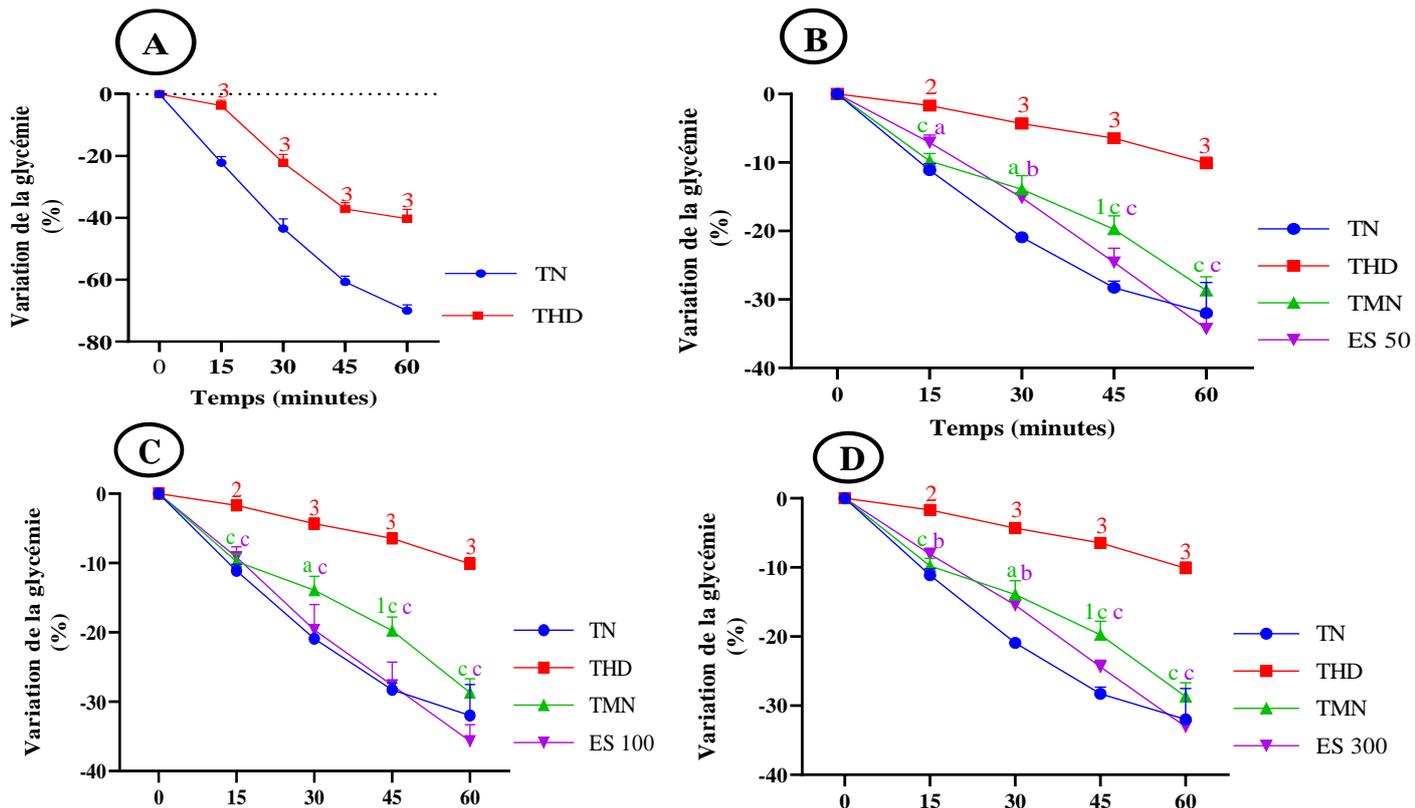


Figure 31 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la sensibilité à l'insuline avant le traitement (A) et après le traitement (B, C et D).

Chaque point représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.3.2.4- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur l'index insulinique

La Figure 32 présente les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'index de sensibilité à l'insuline (K_{ITT}) avant et après le traitement entre 30 minutes et 60 minutes post administration de l'insuline.

Avant le traitement, les résultats montrent chez le groupe témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au groupe témoin normal (TN) une diminution significative ($p < 0,001$) de l'index de sensibilité à l'insuline. Cette diminution était de l'ordre de 59,32 % (Figure 32A). A la fin du traitement, il a été noté chez le témoin hypertendu diabétique par rapport au groupe témoin normal, une diminution significative ($p < 0,001$) de l'index de sensibilité à l'insuline. L'administration de l'extrait de *E. senegalensis* ou de la combinaison metformine et nifédipine a augmenté de manière significative l'index de sensibilité à l'insuline par rapport au THD. Cette augmentation était respectivement de 2,63 fois ($p < 0,001$), 2,50 fois ($p < 0,001$), de 2,54 fois ($p < 0,001$) et de 1,99 fois ($p < 0,01$) respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 32B).

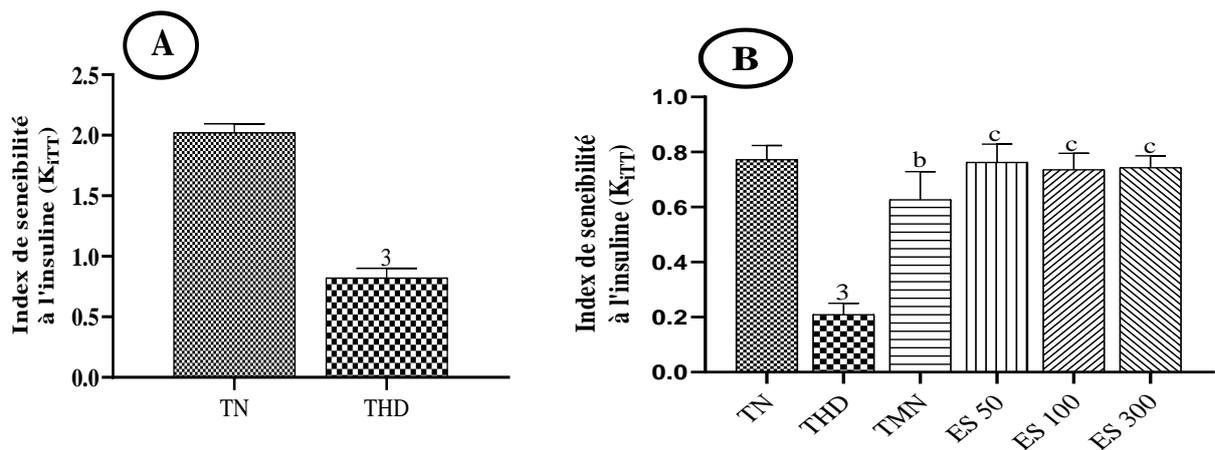


Figure 32 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'index de sensibilité à l'insuline avant le traitement (A) et après le traitement (B).

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.3.2.5- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur le taux sérique d'insuline après installation de quelques complications

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la concentration sérique d'insuline après quatre semaines de traitement sont résumés dans la Figure 33.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique, en comparaison au témoin normal, une diminution significative de 35,12 % ($p < 0,001$) du taux d'insuline. L'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux différentes doses, tout comme l'association metformine et nifédipine a entraîné une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux de l'insuline dans les groupes ES 50 (38,43 %), ES 100 (51,76 %), ES 300 (47,83 %) et TMN (43,87 %) en comparaison avec le groupe THD.

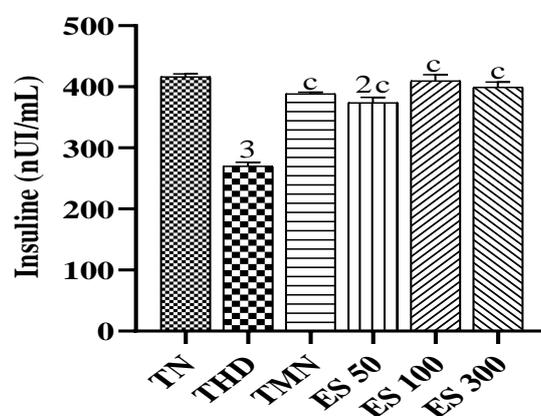


Figure 33 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la concentration sérique de l'insuline.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au témoin normal ; ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.3.3- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la structure du pancréas

III.1.3.3.1- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la structure du pancréas avant l'installation des complications

Les Figures 34A et 34B montrent les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la superficie des îlots pancréatiques. Les rats du groupe THD ont présenté par rapport à ceux du groupe TN une diminution significative de la superficie des îlots pancréatiques ($p < 0,001$) de 41,02 %. L'extrait aux doses de 100 et 200 mg/kg ainsi que le traitement associant la

metformine et la nifédipine ont augmenté significativement ($p < 0,001$) la superficie des îlots pancréatiques de l'ordre de 77,92 %, de 56,53 % et de 38,99 % respectivement par rapport au THD.

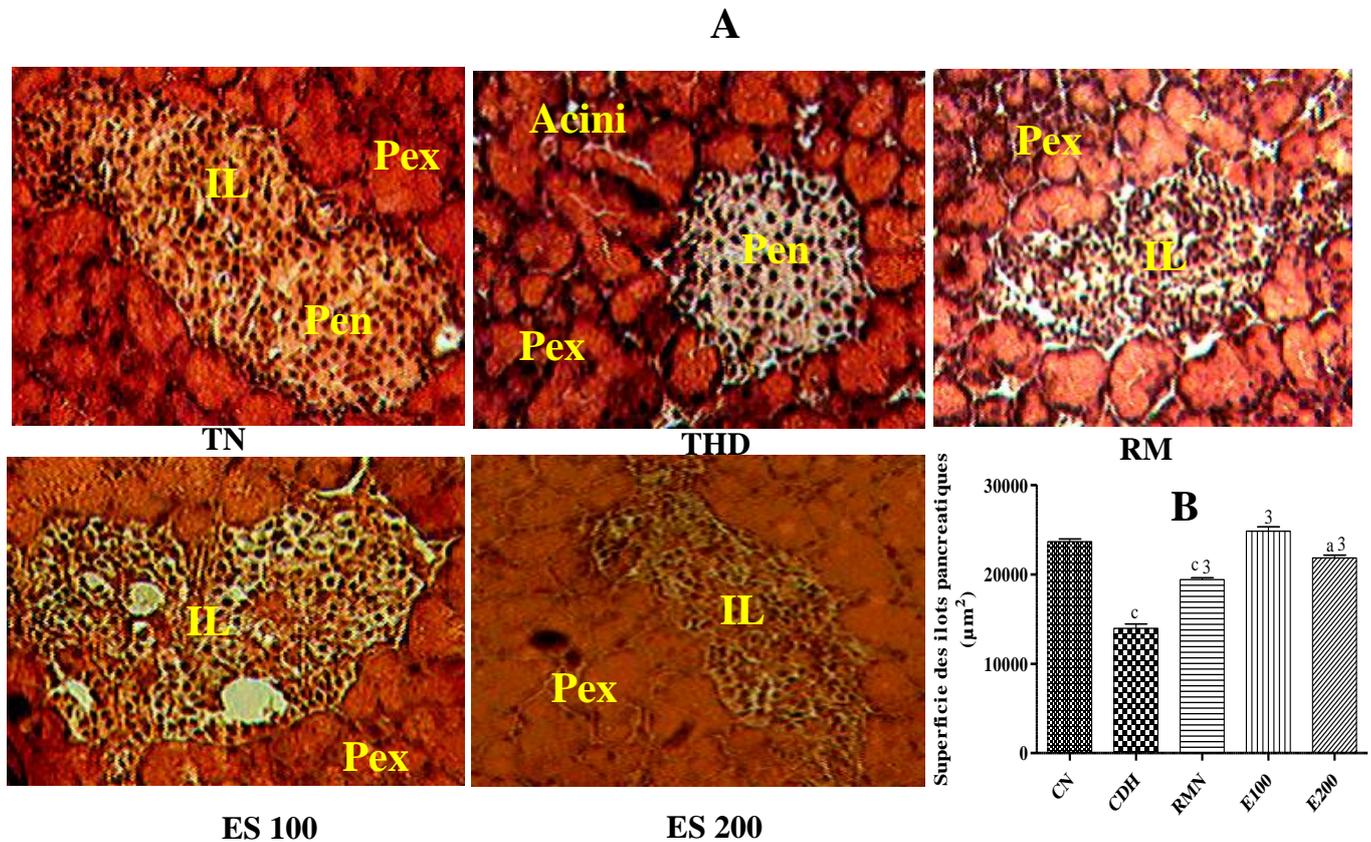


Figure 34 : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la structure du pancréas (A) et la superficie des îlots de Langerhans (B) avant l'installation des complications (Hématoxyline-Eosine, 200X).

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; $a p < 0,05$, $c p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats témoins normaux ; $^3p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats hypertendus diabétiques. **IL** = Ilots de Langerhans ; **Pen** = Pancréas endocrine ; **Pex** = Pancréas exocrine. **TN** : rats témoins normaux, **THD** : rats diabétiques hypertendus, **RMN** : rats hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 100** et **ES 200** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg.

III.1.3.3.2- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la structure du pancréas après installation des complications

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la structure histologique et l'histomorphométrie du pancréas sont résumés dans la Figure 35.

Les résultats montrent chez les hypertendus diabétiques (THD) une diminution significative de la taille des îlots de Langerhans ce qui s'est confirmé sur le plan histomorphométrique par une réduction significative de la surface des îlots de Langerhans de 52,63 % ($p < 0,001$) par rapport au témoin normal. L'extrait aqueux de *E. senegalensis* a entraîné une augmentation significative de la surface des îlots. Cette augmentation était de 71,07 % ($p < 0,01$), 83,76 % ($p < 0,001$) et de 89,28 % ($p < 0,001$) chez les animaux ayant reçus l'extrait aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg respectivement (Figure 35A et 35B) en comparaison au THD.

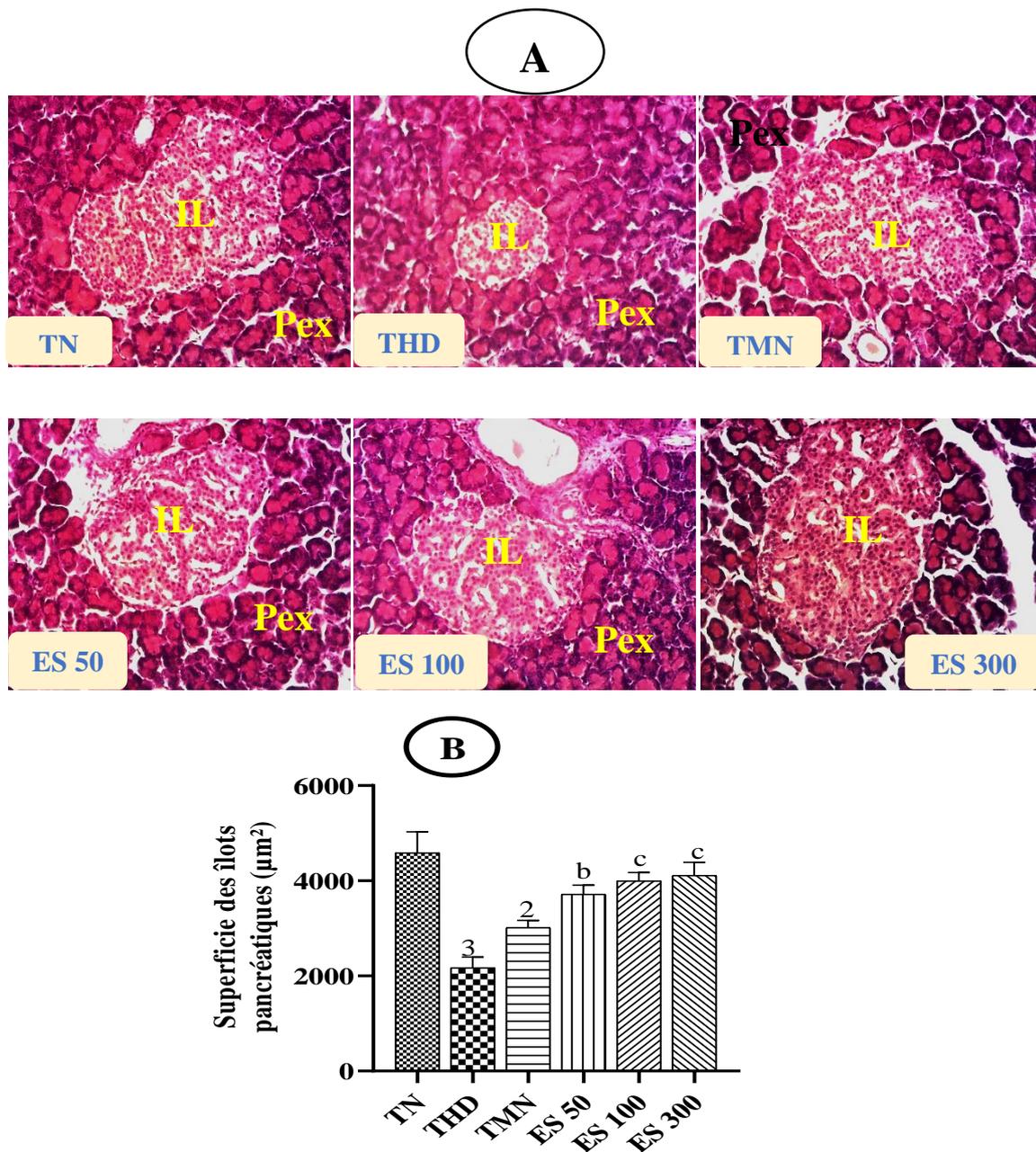


Figure 35 : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la structure du pancréas (A) et la superficie des îlots de Langerhans (B) après l'installation des complications (Hématoxyline-Eosine, 200X).

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; **a** $p < 0,05$, **c** $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats témoins normaux ; **3** $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats hypertendus diabétiques. **IL** = îlots de Langerhans ; **Pex** = Pancréas exocrine ; **TN** : rats témoins normaux, **THD** : rats diabétiques hypertendus, **TMN** : rats hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 100** et **ES 200** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg.

III.1.3.4- Effets de *E. senegalensis* sur l'évolution pondérale avant l'installation des complications

La Figure 36 présente l'évolution du gain pondérale des animaux pendant les 28 jours de traitement. Les résultats montrent une perte pondérale significative ($p < 0,001$) chez les rats témoins hypertendus diabétiques (THD) comparativement aux rats témoins normaux (TN), aux jours 14 (3,46 fois), 21 (1,41 fois), et 28 (1,24 fois). Les animaux traités à l'extrait aqueux de *E. senegalensis* à la dose de 100 mg/kg ont présenté comparativement aux rats THD un gain pondéral significatif de l'ordre de 45,78 % ($p < 0,001$) et de 11,32 % ($p < 0,05$) respectivement aux jours 21 et 28. Chez les animaux recevant l'extrait à la dose 200 mg/kg, une augmentation significative ($p < 0,001$) du poids corporel comparé aux rats THD de l'ordre de 7,69 % et de 10,26 % le 21^e et le 28^e jour respectivement a été observé. L'administration de la combinaison metformine (200 mg/kg) et nifédipine (10 mg/kg) a entraîné une augmentation significative ($p < 0,05$) du poids corporel les jours 21 (11,97 %) et 28 (4,43 %) de traitement par rapport aux THD.

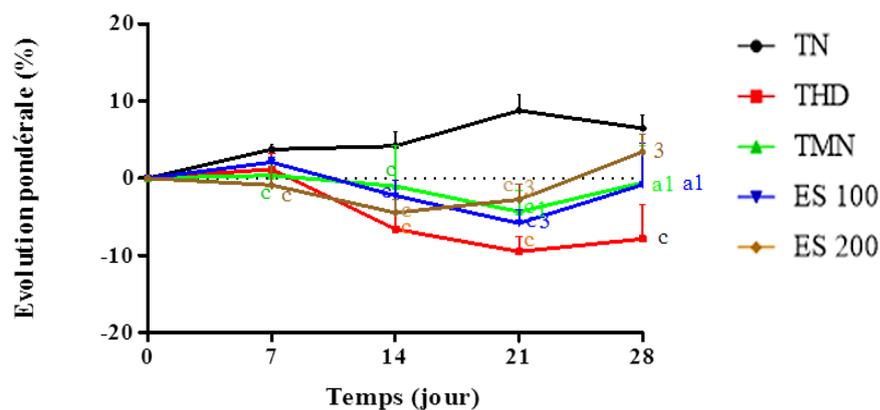


Figure 36 : Effets de *E. senegalensis* sur le pourcentage de variation du gain pondéral.

Chaque point représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ^a $p < 0,05$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats normaux ; ¹ $p < 0,05$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats hypertendus diabétiques ; **TN** : rats témoins normaux, **THD** : rats diabétiques hypertendus, **TMN** : rats diabétiques et hypertendus recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 100 et ES 200** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg.

III.1.4- Effets de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du profil lipidique

III.1.4.1- Effets de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du profil lipidique avant l'installation des complications

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du profil lipidique sont résumés dans le Tableau XXXIX.

Les rats du groupe THD ont présenté en comparaison à ceux du groupe TN une augmentation significative ($p < 0,001$) des taux de cholestérol total (CT) de 86,56 %, de LDL-cholestérol (LDL-C) d'environ 3 fois, de triglycérides (TG) de 44,78 % et de l'index athérogène (IA) de 1,67 fois. Il a été observé une diminution significative de 32,91 % ($p < 0,001$) du taux de HDL-cholestérol (HDL-C). L'administration de l'extrait de *E. senegalensis* à la dose de 100 mg/kg a entraîné par rapport au THD une baisse significative ($p < 0,001$) du taux de cholestérol total de 52,59 %, de LDL-C de 72,72 %, et de l'index athérogène de 64,69 %, de TG (29,34 %, $p < 0,01$) et une augmentation de 34,39 % ($p < 0,001$) de HDL-C. L'extrait à la dose de 200 mg/kg a entraîné une baisse significative ($p < 0,001$) de 25,14 %, de 45,48, de 21,25 %, et de 54,06 % des taux de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides, et de l'IA ; et une augmentation de 58,33 % ($p < 0,001$) du taux de HDL-C par rapport au groupe THD. L'administration de l'association metformine et nifédipine a diminué de manière significative ($p < 0,001$) de 38,48 %, de 52,14 % et de 50 % respectivement les taux de cholestérol total, LDL-C et de l'index athérogène, de 27,60 % ($p < 0,01$) du taux de triglycérides et une augmentation significative ($p < 0,001$) de 51,39 % du taux de HDL-C par rapport aux THD.

Tableau XXXIX : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le profil lipidique

Paramètres	TN	THD	RMN	ES 100	ES 200
CT (mg/dL)	120,68±1,03	225,14±1,61 ^c	138,50±1,65 ³	106,75±0,85 ^{a3}	168,54±1,56 ^{b3}
LDL-C (mg/dL)	56,07±1,05	172,31±1,61 ^c	82,47±1,24 ^{a3}	47,01±1,32 ^{a3}	93,95±0,97 ^{c3}
HDL-C (mg/dL)	52,41±1,31	35,16±0,64 ^c	53,23±0,71 ³	47,25±1,63 ³	55,67±1,37 ³
TG (mg/dL)	61,05±1,51	88,39±1,16 ^c	63,99±1,38 ²	62,46±1,57 ²	69,61±1,52 ³
IA	2,40±0,63	6,40±0,31 ^c	3,20±0,85 ³	2,26±0,69 ³	2,94±0,88 ³

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001: différence significative par rapport aux rats témoins normaux; ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport aux rats témoins diabétiques et hypertendus ; **CT** : Cholestérol Total, **LDL-C** : LDL-Cholestérol, **HDL-C**: HDL-Cholestérol, **TG** : Triglycérides, **IA** : Indice Athérogène, **TN** : rats témoins normaux, **THD** : rats diabétiques hypertendus, **RMN** : rats hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 100 et ES 200** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg.

III.1.4.2- Effets de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du profil lipidique après l'installation des complications

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux de cholestérol total (CT), de LDL-cholestérol (LDL-C), de triglycérides (TG) et de l'index athérogène (IA) après l'installation des complications sont résumés dans le Tableau XL.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu-diabétique en comparaison au groupe témoin normal, une augmentation significative (p < 0,001) des taux de CT de 33,89 %, de LDL-C de 1,09 fois, de triglycérides de 61,04 %, de l'index athérogène de 30,77 % et une diminution significative (p < 0,01) des taux de HDL-C de 98,45 %. Le traitement à l'extrait aux différentes doses ou associant le metformine et la nifédipine (TMN) a entraîné par rapport au groupe témoin hypertendu-diabétique, une diminution significative des taux de CT, de LDL-C de triglycérides, de l'index athérogène et une augmentation significative des taux de HDL-C. Cette diminution était de l'ordre de 25,81 % (p < 0,001) de 21,05 % (p < 0,01) de 33,83 % (p < 0,001) et de de 16,04 % (p < 0,05) pour le CT chez les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN respectivement. Les valeurs étaient inférieures de 45,59 % (p < 0,001) de 43,01 % (p < 0,001) et de 65,59 % (p < 0,001) pour le LDL-C chez les groupes ayant reçus les différentes doses d'extrait (ES 50, ES 100 et ES 300) respectivement ; de 41,94 % (p < 0,001), de 35,48 % (p < 0,01), de 46,98 % (p < 0,001) et de 47,18 % (p < 0,001) pour les triglycérides respectivement chez les groupes ES

50, ES 100, ES 300 et TMN ; de l'ordre de 42,82 % ($p < 0,01$) de 40,47 % ($p < 0,01$) et de 56,66 % ($p < 0,001$) pour l'index athérogène chez les lots ayant reçus l'extrait aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg respectivement. L'augmentation des taux de HDL-C était de l'ordre de 36,11 % ($p < 0,05$) et de 48,15 % ($p < 0,01$) chez les lots ayant reçus l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 300 mg/kg en comparaison au groupe hypertendus diabétiques.

Tableau XL : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *E. senegalensis* sur le profil lipidique après installation des complications

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
CT (mg/dL)	115,50±0,09	154,65±0,16 ³	129,84±0,12 ^a	114,73±0,17 ^c	122,09±0,13 ^b	102,33±0,07 ^c
LDL-C (mg/dL)	44,40±0,10	95,50±0,18 ³	85,66±0,12 ²	51,63±0,20 ^c	53,71±0,19 ^c	31,04±0,10 ^c
HDL-C (mg/dL)	60,47±0,06	41,86±0,09 ²	34,88±0,05 ³	53,10±0,06	56,98±0,16 ^a	62,02±0,04 ^b
TG (mg/dL)	54,87±0,06	87,61±0,05 ³	46,02±0,05 ^c	51,33±0,07 ^c	56,64±0,05 ^b	46,90±0,06 ^c
IA	1,93±0,10	3,83±0,40 ³	3,77±0,22 ³	2,19±0,19 ^b	2,28±0,34 ^b	1,66±0,08 ^c

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **CT** : Cholestérol Total, **LDL-C** : LDL-Cholestérol, **HDL-C** : HDL-Cholestérol, **TG**: Triglycérides ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.5- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le statut oxydant avant l'installation des complications

Les effets de l'extrait aqueux des écorces de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du stress oxydant dans l'aorte, le cœur, le foie et le rein sont présentés dans la Figure 37.

Les résultats (Figure 37A) ont montré chez les rats témoins hypertendus diabétiques (THD) en comparaison aux rats témoins normaux (TN), une diminution significative de la concentration du glutathion réduit de 25,73 % ($p < 0,05$), de 47,95 % ($p < 0,05$), de 46,44 % ($p < 0,001$) et de 64,20 % ($p < 0,001$) respectivement dans l'aorte, le cœur, le foie et les reins. L'extrait à la dose de 100 mg/kg a entraîné une augmentation significative du taux de GSH de 48,78 % ($p < 0,01$), de l'ordre 1,07 fois ($p < 0,05$) et de 76,48 % ($p < 0,01$) respectivement dans l'aorte, le cœur et le foie. A la dose de 200 mg/kg, il a été observé une augmentation significative de ce taux de l'ordre de 1,22 fois ($p < 0,01$) dans les reins.

L'activité de la superoxyde dismutase (SOD), a baissé chez le THD en comparaison au groupe TN de 22,68 % ($p < 0,001$) dans l'aorte, de 28,90 % ($p < 0,01$) dans le cœur, de 40,15 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 31,43 % ($p < 0,05$) dans les reins. L'extrait de plante (100 mg/kg) a entraîné une augmentation significative de l'activité de la SOD de 35,48 % ($p < 0,001$) dans l'aorte en comparaison au THD. L'extrait à la dose de 200 mg/kg a augmenté de façon significative l'activité de la SOD de 45,04 % ($p < 0,001$) dans l'aorte et de 48,11 % ($p < 0,05$) dans les reins par rapport au THD. L'association de la metformine et la nifédipine a augmenté significativement l'activité de la SOD de 23,46 % ($p < 0,01$) dans l'aorte et de 108,61 % ($p < 0,001$) dans les reins par rapport aux THD (Figure 37B).

D'après la Figure 37C, les animaux du groupe THD ont présenté par rapport à ceux du groupe TN une baisse de l'activité de la catalase de 20,25 % ($p < 0,05$) et de 38,30 % ($p < 0,05$) dans l'aorte et dans le foie, et de 35,06 % ($p < 0,001$) dans cœur et de 89,33 % ($p < 0,001$) dans les reins. L'administration de l'extrait à la dose de 100 mg/kg a augmenté significativement ($p < 0,001$) l'activité de la catalase de 28,64 % et de 6,16 fois dans l'aorte et les reins respectivement par rapport au THD. L'extrait à la dose de 200 mg/kg a augmenté l'activité de la catalase de 23,07 % ($p < 0,01$) dans l'aorte de 45,67 % ($p < 0,01$) dans le foie, de 54,99 % ($p < 0,001$) dans le cœur et de 5,73 fois ($p < 0,001$) dans les reins en comparaison au THD.

La Figure 37D montre chez le THD une augmentation significative ($p < 0,001$) de la concentration en malondialdéhyde (MDA) par rapport au groupe TN. Cette augmentation était de l'ordre de 1,36 fois dans l'aorte ($p < 0,001$), de 35,06 % ($p < 0,05$), de 38,33 % ($p < 0,05$) et

de 89,33 % ($p < 0,05$) respectivement dans le cœur, le foie et les reins. L'administration de l'extrait à la dose de 100 mg/kg a entraîné une baisse significative ($p < 0,001$) de cette concentration de 47,90 %, de 36,17 % et de 32,42 % respectivement dans l'aorte, le foie et les reins en comparaison au THD. L'extrait à la dose de 200 mg/kg a entraîné une baisse significative du taux de MDA de 79,93 % ($p < 0,001$) dans l'aorte, de 27,29 %, 26,99 %, et de 18,85 % ($p < 0,01$) respectivement dans le cœur, le foie et les reins par rapport au THD. L'administration combinée de metformine et de nifédipine a baissé significativement ($p < 0,001$) la concentration de MDA de 78,34 % ($p < 0,05$) dans l'aorte, de 18,38 %, de 20,40 % et de 39,59 % les valeurs de MDA dans le cœur, le foie et les reins respectivement par rapport aux THD.

Il a été noté une diminution significative du taux des nitrites dans le cœur, le foie et les reins chez les rats THD par rapport aux rats TN. L'administration de l'extrait (100 mg/kg) a augmenté significativement la concentration des nitrites de 8,17 fois dans l'aorte, de 93,32 % ($p < 0,001$) dans le cœur et de 67,29 % ($p < 0,01$) dans le foie en comparaison au THD. A la dose de 200 mg/kg l'extrait a entraîné une augmentation significative ($p < 0,001$) des taux de nitrites d'environ 5,10 fois, de 1,21 fois et de 86,41 % respectivement dans l'aorte, le foie et les reins, de 43,18 % ($p < 0,05$) dans le cœur par rapport au THD (Figure 37E1 et 37E2).

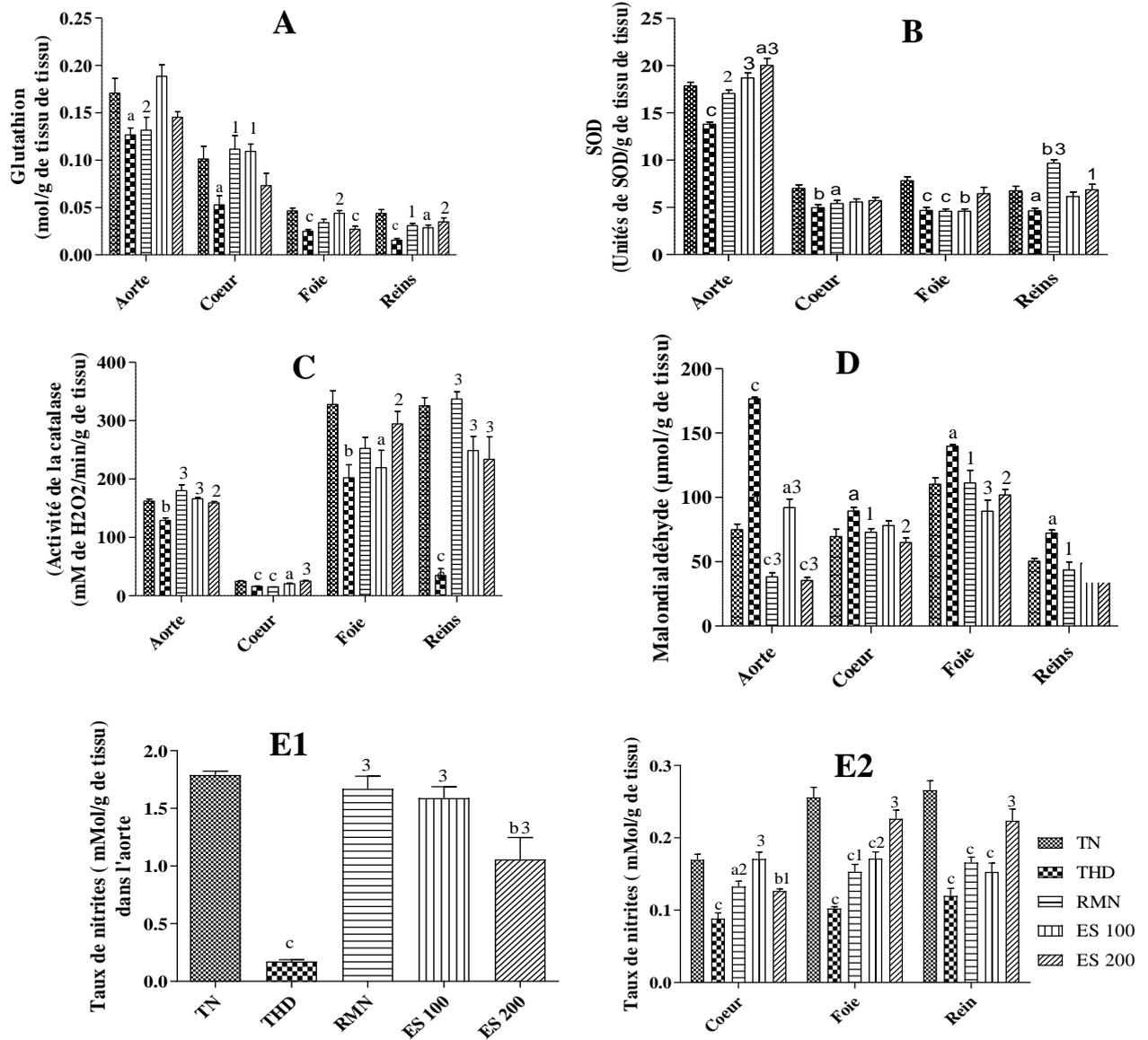


Figure 37 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du stress oxydant.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; a $p < 0,05$, b $p < 0,01$, c $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats normaux; 1 $p < 0,05$, 2 $p < 0,01$, 3 $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats diabétiques et hypertendus ; **TN** : rats témoins normaux, **THD** : rats diabétiques hypertendus, **RMN** : rats hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 100** et **ES 200** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 100 et de 200 mg/kg.

III.1.6- Activités de *E. senegalensis* sur quelques complications des fonctions cardiovasculaire, hépatique et rénale, cérébrale et reproducteur

III.1.6.1- Activités de *E. senegalensis* sur quelques complications de la fonction cardiovasculaire

III.1.6.1.1- Effets de *E. senegalensis* sur l'électrocardiogramme des rats hypertendus diabétiques

La Figure 38 résume les effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur l'électrocardiogramme (ECG). Les résultats ont montré chez les animaux témoins normaux (TN) un tracé normal avec les différentes ondes et segments, intervalles bien identifiables, des cycles cardiaques réguliers. Par contre les animaux hypertendus diabétiques (THD), il a été noté une arythmie par fibrillation auriculaire. Il a été observé une diminution de la durée entre deux battements consécutifs (RR) et des cycles cardiaques irréguliers témoignant d'une insuffisance cardiaque. L'administration de l'extrait de plante ainsi que du traitement de référence a amélioré l'ECG des animaux ces groupes par rapport à celui de du groupe THD.

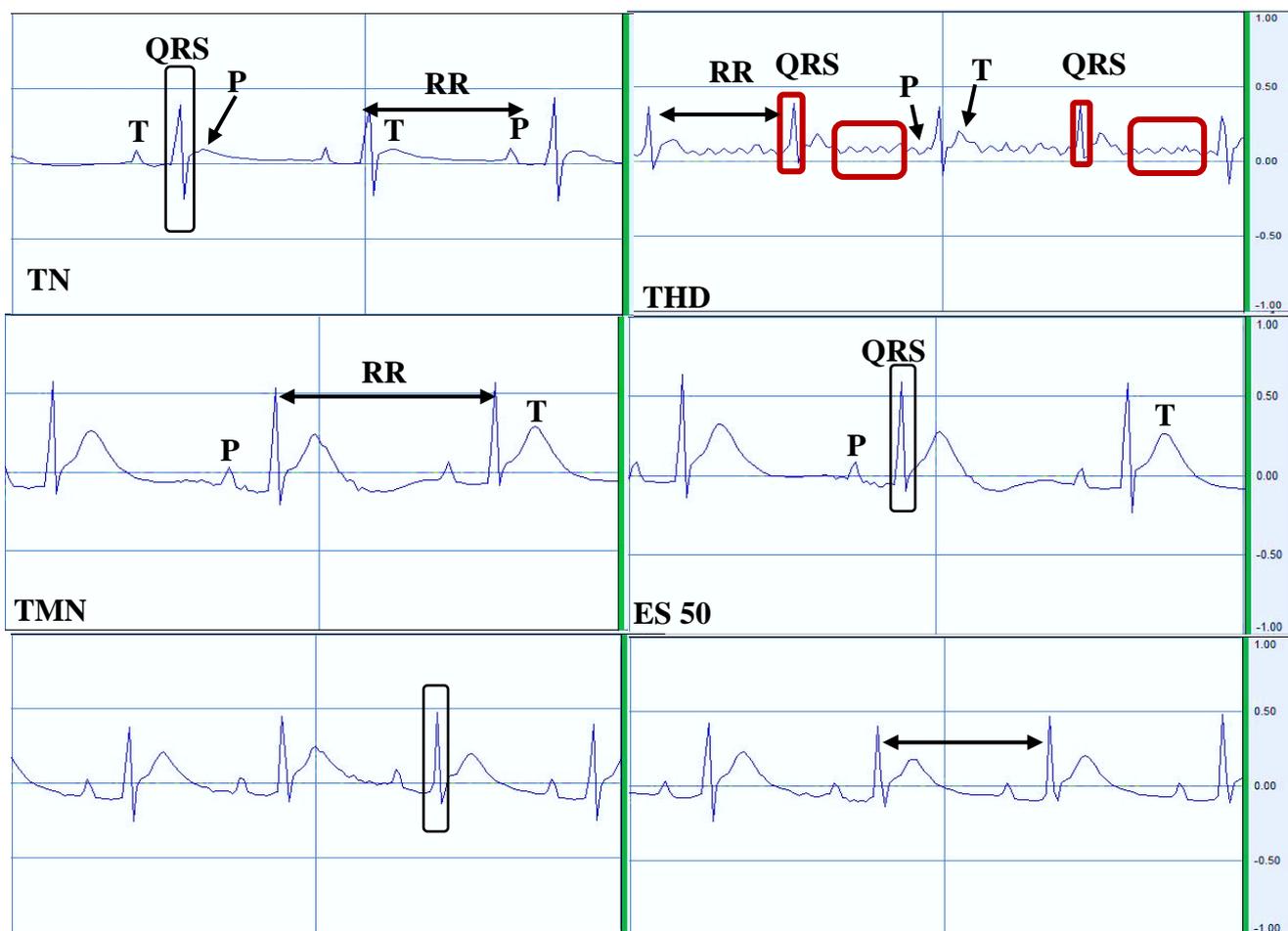


Figure 38 : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur l'électrocardiogramme.

P : Dépolarisation auriculaire, **T :** Repolarisation ventriculaire, **QRS :** Dépolarisation ventriculaire, **RR :** Révolution cardiaque ; **TN :** rats Témoins normaux, **THD :** Témoins hypertendus diabétiques, **TMN :** Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300 :** rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.1.2- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la durée de quelques intervalles et segments de l'ECG

Le Tableau XLI présente les effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la durée du segment PR, du complexe QRS et des intervalles RR, QT, ST.

Il a été observé chez le groupe témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN), une diminution significative ($p < 0,01$), de 15,29 % de la durée de conduction auriculo-ventriculaire (PR). L'administration de l'extrait aux différentes doses ou l'association metformine et nifédipine a entraîné par rapport THD, une augmentation significative ($p < 0,001$) de la durée de l'intervalle PR. Cette augmentation était de 47,56 %, de

57,38 %, de 37,71 % et de 34,43 % respectivement pour les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN par rapport au THD.

Il a été noté une diminution significative ($p < 0,05$) de la durée de la contraction des ventricules (complexe QRS) chez le groupe THD par rapport au groupe TN. Cette diminution était de l'ordre de 30,29 %. L'extrait de plante (50 mg/kg) a entraîné par rapport aux animaux hypertendus diabétiques une augmentation ($p < 0,05$) significative de la durée de la dépolarisation ventriculaire.

Les animaux hypertendus diabétiques en comparaison aux animaux témoins normaux ont montré une diminution significative ($p < 0,001$) de 29,57 % de la durée de révolution cardiaque (intervalle RR). Le traitement à l'extrait ou à la bithérapie associant la metformine et la nifédipine a augmenté de manière significative ($p < 0,001$) l'intervalle RR par rapport au groupe THD. Cette augmentation était de 24,26 %, 41,07 %, 38,00 % et de 40,16 % respectivement pour les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et de TMN par rapport au THD.

Chez les animaux hypertendus diabétiques par rapport aux animaux normaux, il a été observé une diminution significative ($p < 0,01$) de 38,12 % de la durée de la systole ventriculaire (intervalle QT). Le mélange metformine et nifédipine, tout comme l'extrait aux différentes doses a entraîné chez les différents groupes par rapport au THD, une augmentation significative ($p < 0,01$) de la durée de l'intervalle QT. Cette augmentation était respectivement de 44,42 %, 59,89 %, 44,42 % et de 51,29 % pour les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et de TMN par rapport au THD.

Il a été noté une diminution significative ($p < 0,01$) du temps de repolarisation des ventricules (intervalle ST) de 26,27 %. Chez les animaux hypertendus diabétiques par rapport aux animaux normaux. L'extrait de plante (300 mg/kg) ou le traitement associant la metformine et la nifédipine a entraîné par rapport aux animaux hypertendus diabétiques, une augmentation significative du temps de repolarisation ventriculaire respectivement de 33,74 % ($p < 0,01$) et de 68,70 % ($p < 0,001$).

Tableau XLI : Effets de *E. senegalensis* sur la durée de quelques intervalles entre les ondes de l'ECG

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
PR (ms)	51,43±1,80	43,57±1,43 ²	58,57±0,92 ^{2c}	64,29±1,30 ^{3c}	68,57±1,43 ^{3c}	60,00±1,09 ^{3c}
QRS (ms)	23,57±2,68	16,43±1,01 ¹	17,14±1,49 ¹	22,86±1,01 ^a	22,14±1,07	19,29±0,71
RR (ms)	217,10±5,96	152,90±3,91 ³	214,30±8,69 ^c	190,00±5,56 ^{1c}	215,70±2,02 ^c	211,00±2,10 ^c
QT (ms)	78,33±3,33	48,47±1,78 ²	73,33±5,87 ^a	70,00±4,75 ^a	77,50±6,55 ^b	70,00±2,58 ^a
ST (ms)	63,75±3,19	47,00±1,52 ²	79,29±5,04 ^{2c}	57,86±2,29	59,29±1,47	62,86±2,47 ^b

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au roupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.1.3- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur durée de l'onde de dépolarisation auriculaire (onde P) et de repolarisation ventriculaire (onde T)

La Figure 39 présente les effets de *E. senegalensis* sur la durée de la dépolarisation auriculaire et la repolarisation ventriculaire.

Il a été observé chez les animaux hypertendus diabétiques par rapport aux animaux normaux une diminution significative de la durée des ondes P et T de 32,36 % (P < 0,05) et de 31,25 % (P < 0,01) respectivement. L'administration de l'extrait de plante aux différentes doses a entraîné en comparaison aux animaux témoins hypertendus diabétiques une augmentation significative de la durée de l'onde P respectivement de 69,57 % (p < 0,001), 60,86 % (p < 0,01) et de 78,27 % (p < 0,001) aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg (Figure 38A). L'onde T a augmenté respectivement 55,84 % (p < 0,001), 42,99 % (p < 0,01) et de 31,25 % (p < 0,01), dans le groupe ES 50, ES 100 et TMN par rapport au THD (Figure 38B).

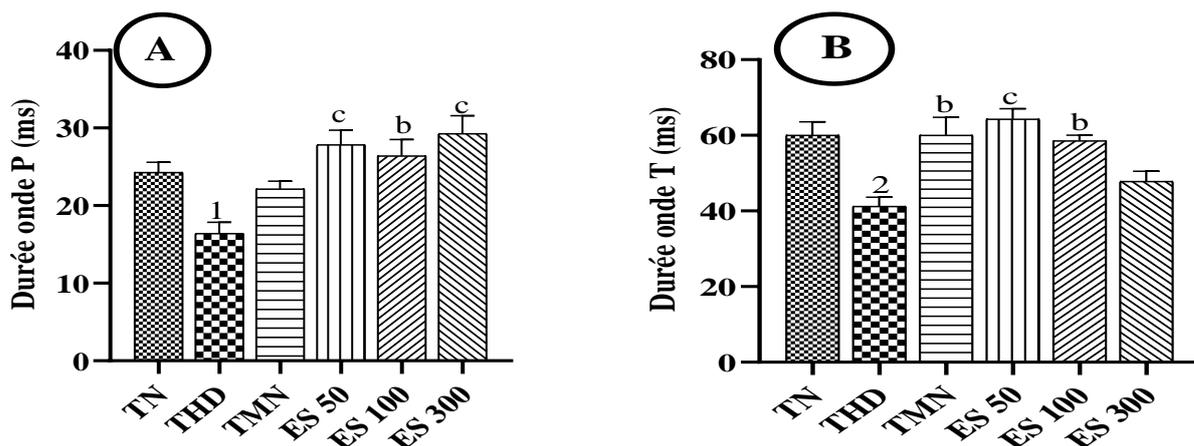


Figure 39 : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la durée de la dépolarisation auriculaire (A) et la repolarisation ventriculaire (B).

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$: différence significative par rapport aux rats témoins normaux; ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus diabétiques ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.1.4- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur l'amplitude des ondes de l'ECG

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'amplitude des ondes de ECG sont résumés dans la Figure 40.

Chez les animaux hypertendus diabétiques il a été observé par rapport aux animaux normaux une diminution significative de l'amplitude de l'onde P de 42,47 % ($p < 0,001$), du complexe QRS de 31,28 % ($p < 0,05$) et de l'onde T de 27,94 % ($p < 0,05$). L'extrait de plante aux différentes doses ou l'association metformine et nifédipine a entraîné par rapport aux animaux hypertendus diabétiques, une augmentation significative de l'amplitude de l'onde P respectivement de 66,50 % ($p < 0,001$), 58,59 % ($p < 0,001$), 38,07 % ($p < 0,05$) et de 60,64 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et de TMN (Figure 40A). L'amplitude de QRS a augmenté significativement de l'ordre de 63,59 % ($p < 0,01$) et de 1,36 fois ($p < 0,001$) dans le groupe ES 100 et TMN (Figure 40B). L'amplitude de l'onde T a augmenté de l'ordre 47,03 % ($p < 0,01$), 78,19 % ($p < 0,001$) et de 54,66 % ($p < 0,001$) respectivement chez les animaux du groupe ES 50, ES 100 et de TMN par rapport au THD (Figure 40C).

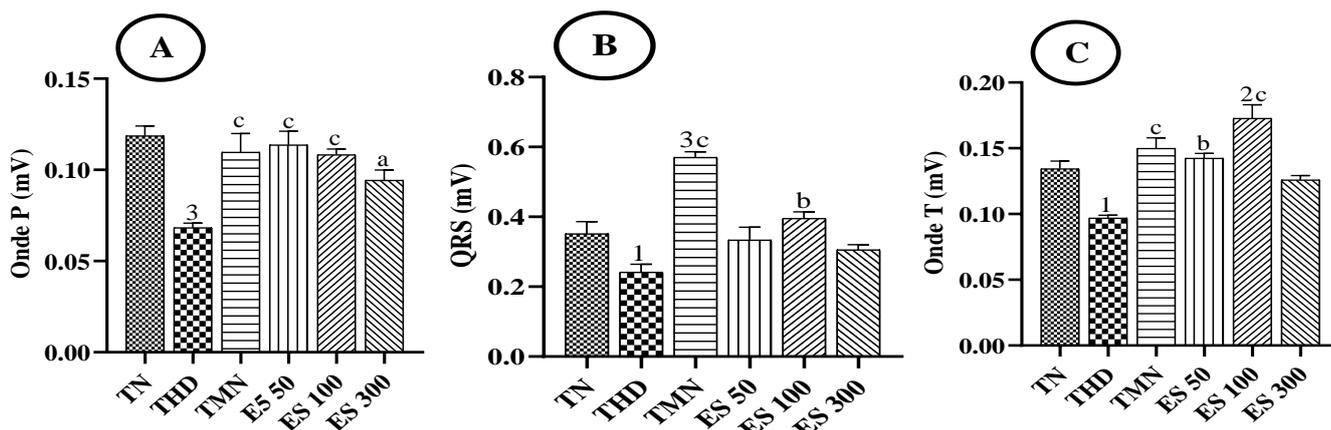


Figure 40 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'amplitude des ondes P (A), QRS (B) et T (C).

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.1.5- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le poids relatif du cœur et de l'aorte

Le Tableau XLII montre que chez le témoin hypertendu diabétique, le poids relatif du cœur et de l'aorte a augmenté de manière significative par rapport au témoin normal. Cette augmentation était de 72,55 % ($p < 0,001$) et de 66,66 % ($p < 0,05$) respectivement. L'administration de l'extrait de plante tout comme du traitement associant la metformine et la nifédipine a entraîné, par rapport au témoin hypertendu diabétique, une diminution significative ($p < 0,001$) du poids relatif du cœur de 24,01 %, 23,86 %, 26,82 % et de 29,01 %, respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Dans l'aorte la diminution était de 35,34 % chez le groupe ayant reçu l'extrait à la dose de 50 mg/kg.

Tableau XLII : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur le poids relatif du cœur et de l'aorte

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
Cœur	0,255±0,013	0,440±0,009 ³	0,312±0,011 ^{2c}	0,334±0,010 ^{3c}	0,335±0,011 ^{3c}	0,322±0,009 ^{2c}
Aorte	0,030±0,002	0,050±0,002 ¹	0,039±0,004	0,032±0,005 ^a	0,040±0,005	0,041±0,002

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.1.6- Effets de *E. senegalensis* sur la quantification des graisses cardiaques

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux cardiaque de cholestérol total, de HDL- cholestérol de triglycérides et sur l'indice athérogène sont résumés dans le Tableau XLIII.

Par rapport aux animaux normaux, il a été noté chez les témoins hypertendus diabétiques une augmentation des taux de cholestérol total de 54,16 % (p < 0,01), de triglycérides de 1,46 fois (p < 0,001) et de l'index athérogène et de 92,00 % (p < 0,001), Il a été également observé une diminution significative (p < 0,01) du taux de HDL-cholestérol de 37,42 %. L'administration de l'extrait de plante aux différentes doses ou de l'association metformine-nifédipine a entraîné une diminution significative (p < 0,001) de la concentration de cholestérol total, de triglycérides et de l'index athérogène. Les valeurs étaient inférieures de l'ordre de 44,87 %, 50,89 %, 42,48 % et de 50,09 % pour le cholestérol total ; de 58,18 %, 39,73 %, 61,31 % et de 51,19 % pour les triglycérides ; de 64,88 %, 55,36 %, 55,95 % et de 55,65 % pour l'index athérogène respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. L'extrait a augmenté les taux de HDL-cholestérol de 1,23 fois, de 61,86 % et de 1,23 fois chez les groupes ayant reçus l'extrait aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg par rapport au THD.

Tableau XLIII : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du profil lipidique cardiaque

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
Cho-T (mg/g)	1,83±0,09	2,83±0,07 ²	1,40±0,02 ^c	1,55±0,06 ^c	1,40±0,10 ^c	1,63±0,03 ^c
HDL-C (mg/g)	1,18±0,01	0,73±0,04 ²	0,95±0,01	1,63±0,03 ^{2c}	1,18±0,03 ^b	1,23±0,01 ^c
TG (mg/g)	0,68±0,02	1,68±0,01 ³	0,83±0,06 ^c	0,70±0,03 ^c	1,03±0,05 ^c	0,65±0,02 ^c
Index Athérogène	1,45±0,11	3,36±0,12 ³	1,25±0,08 ^c	1,08±0,04 ^{1c}	1,10±0,14 ^c	1,34±0,20 ^c

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différences significatives par rapport au groupe témoin normal; ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différences significatives par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique; **CT** : Cholestérol Total, **HDL-C** : HDL-Cholestérol, **TG** : Triglycérides ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.1.7- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du statut oxydant dans l'aorte et le cœur

La Figure 41 résume les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le taux tissulaire de glutathion réduit (GSH), de malondialdéhyde (MDA), de nitrites, de protéines et sur l'activité de la catalase et de la superoxyde dismutase (SOD).

Il a été noté chez les animaux hypertendus-diabétiques par rapport au témoin normal, une diminution significative ($p < 0,001$) des taux de GSH de 39,05 % et de 36,48 % respectivement dans l'aorte et le cœur. L'administration de l'extrait aux différentes doses a entraîné une augmentation significative ($p < 0,001$) de ce paramètre par rapport au groupe THD. Cette augmentation était de 57,04 %, 44,37 % et de 34,51 % dans l'aorte respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 ; et de 28,81 %, 42,00 %, 59,13 % et de 37,10 % dans le cœur dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et de TMN respectivement (Figure 41A).

Il a été observé une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux de MDA dans le groupe THD de 75,60 % et de 79,05 % respectivement dans l'aorte et le cœur par rapport au groupe TN. Le traitement à l'extrait aux différentes doses ou à la metformine + nifédipine a entraîné par rapport au groupe THD une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de MDA 44,86 %, 48,47 % 49,39 % et de de 31,53 % dans l'aorte, de 28,72 %, 39,36 %, 34,04 % et de de 21,81 % dans le cœur respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 41B).

Une diminution significative de l'activité de la catalase et de la SOD a été observé au niveau du cœur et de l'aorte dans le groupe THD par rapport au groupe TN. Cette diminution était respectivement de 47,19 % ($p < 0,01$) et de 30,19 % ($p < 0,001$) pour la catalase, de 32,41 % ($p < 0,001$) et de 54,24 % ($p < 0,001$) pour la SOD. L'extrait aux différentes doses a entraîné une augmentation significative l'activité de la SOD et de la catalase. L'augmentation de la catalase était respectivement de 79,52 % ($p < 0,01$) et de 62,69 % ($p < 0,05$) dans l'aorte des groupes ayant reçus l'extrait aux doses de 100 et de 300 mg/kg et de 33,78 % ($p < 0,01$), 25,23 % ($p < 0,05$) et de 46,40 % ($p < 0,001$) respectivement dans le cœur des groupes ayant reçus l'extrait aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg (Figure 37D). Il a été également observé une augmentation significative de l'activité de la SOD dans les groupes traités avec l'extrait aux différentes doses. Cette augmentation était de 28,91 % ($p < 0,01$) et de 33,67 % ($p < 0,01$) respectivement dans l'aorte des animaux ayant reçus l'extrait aux doses de 100 et 300 mg/kg ; de 21,90 % ($p < 0,05$), 93,80 % ($p < 0,001$) et de 79,20 % ($p < 0,001$) respectivement dans le

cœur des animaux ayant reçus l'extrait aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg par rapport au groupe THD (Figure 41C).

La Figure 41E montre une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de nitrites dans l'aorte de 38,13 % et le cœur de 33,65 % du groupe témoins hypertendus diabétiques par rapport à celui du groupe témoins normaux. L'extrait aux doses de 100 et de 300 mg/kg augmenté de manière significative ($p < 0,01$) le taux de nitrites de 41,28 % et de 47,09 % respectivement dans l'aorte. Le taux de nitrites a augmenté de 53,55 % ($p < 0,001$), 48,23 % ($p < 0,001$), 42,91 % ($p < 0,01$) et de 35,46 % ($p < 0,05$) dans le cœur des groupes ES 50, ES 100, ES 300 et de TMN, respectivement.

Le groupe témoin hypertendu-diabétique a présenté par rapport au groupe TN, une augmentation significative de 51,16 % ($p < 0,01$) du taux de protéines dans l'aorte, une diminution significative de 37,97 % ($p < 0,01$) dans le cœur. L'augmentation du taux de protéines dans l'aorte était de l'ordre et la diminution dans le cœur l'ordre. L'administration de l'extrait aux différentes doses a par rapport au témoin hypertendu-diabétique entraîné une diminution significative de la quantité des protéines dans l'aorte de l'ordre de 28,68 % ($p < 0,05$), 36,37 % ($p < 0,01$) et de 37,03 % ($p < 0,001$) respectivement dans l'aorte dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300. Il a été également noté une augmentation significative du taux des protéines dans le cœur des groupes ayant reçus l'extrait aux doses de 100 et de 300 mg/kg (Figure 41F).

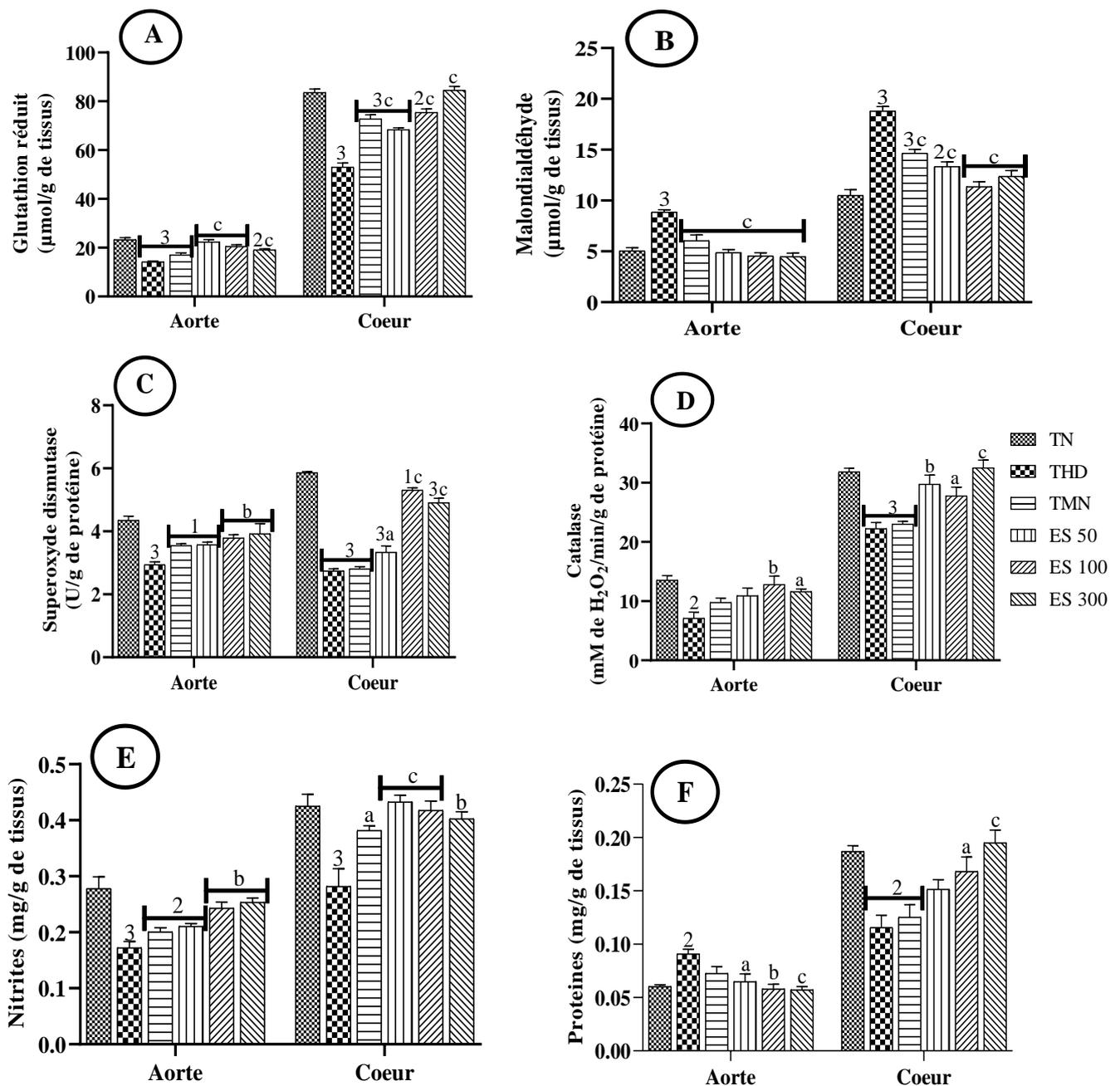


Figure 41 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres statut oxydant dans l'aorte et le cœur chez les rats hypertendus diabétiques.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **A** : glutathion réduit, **B** : Malondialdéhyde, **C** : Superoxyde dismutase, **D** : Catalase, **E** : Nitrites, **F** : Protéines ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : Rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.1.8- Effets de *E. senegalensis* sur la structure de l'aorte et du cœur

La Figure 42 montre les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la structure de l'aorte et du cœur des rats hypertendus diabétiques.

Il a été observé dans le cœur du témoin hypertendu-diabétique des infiltrations leucocytaires et une congestion vasculaire. L'extrait de plante tout comme le traitement à base de metformine et nifédipine comparativement au groupe témoin hypertendu diabétique a amélioré la structure du myocardique (Figure 42A).

Il a été noté chez le groupe hypertendu diabétique par rapport au groupe témoin normal, une augmentation significative de 74,61 % ($p < 0,001$) de la taille de la média aortique. L'extrait de *E. senegalensis* tout comme le traitement associant la metformine et la nifédipine a diminué de manière significative ($p < 0,001$) la taille de la média de l'ordre de 31,23 %, 37,39 %, 38,00 % et de 29,14 % respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN par rapport au THD (Figure 42B et 42C).

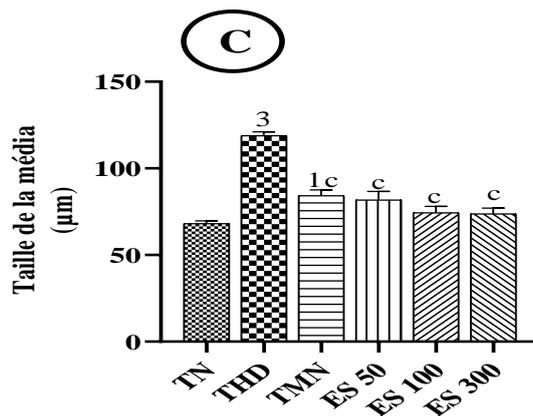
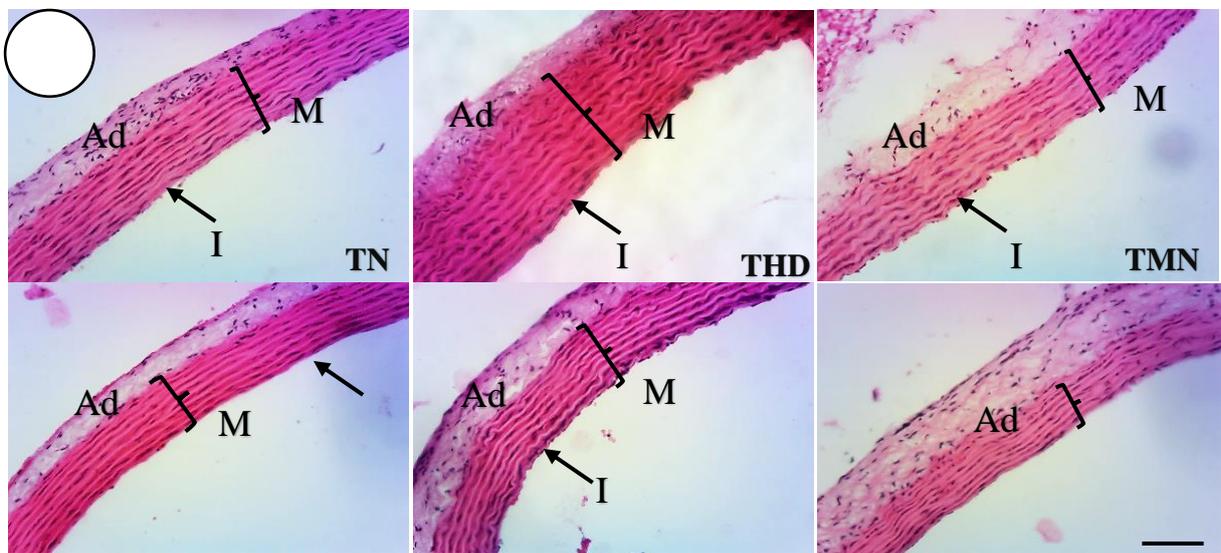
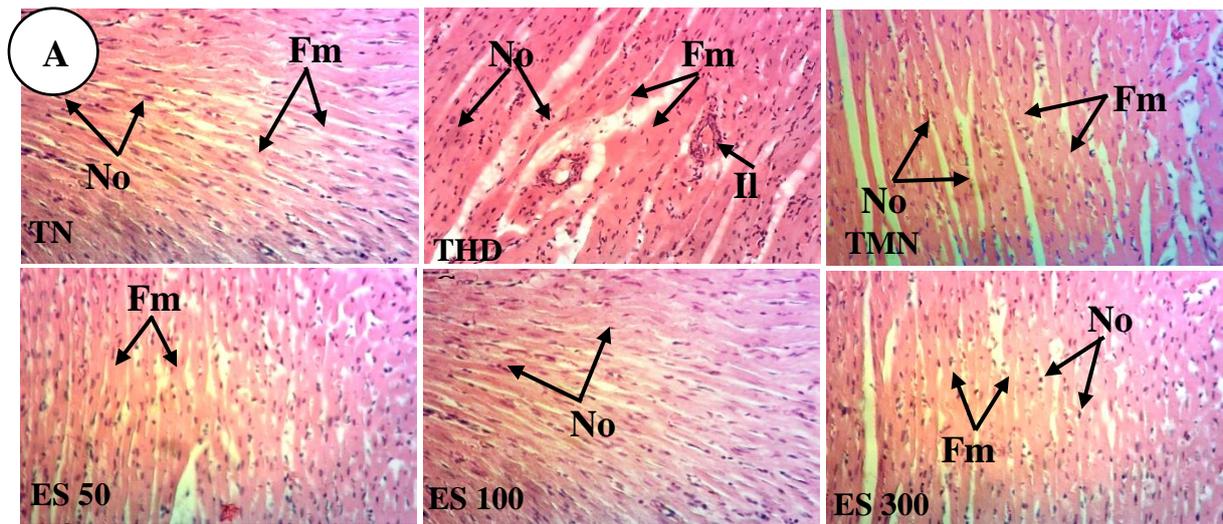


Figure 42 : Effets de *E. senegalensis* sur la structure du cœur (A), de l'aorte (B) et de l'histomorphométrie de l'aorte (C) (Hématoxyline-Eosine, 100X).

Cœur : **Fm** : Fibre musculaire, **No** : Noyau, **II** : Infiltration leucocytaire ; **Aorte :** **Ad** : Adventice, **M** : Média ; **TN** : Témoin normal, **THD** : Témoin hypertendu diabétique, **TMN** : Témoin recevant la metformine et la nifédipine, **ES 50**, **ES 100** et **ES 300** : rats recevant l'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg.

III.1.6.2- Activités de *E. senegalensis* sur quelques complications de la fonction hépatique et rénale

III.1.6.2.1- Effets de l'aqueux de *E. senegalensis* sur le poids relatif du foie, des reins et des surrénales

Le Tableau XLIV présente les effets de *E. senegalensis* sur le poids relatif du foie, des reins et des surrénales.

Il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN) une diminution significative ($p < 0,001$) du poids relatif du foie de 44,86 %, des reins de 45,51 % et une augmentation significative ($p < 0,001$) de celui des surrénales de 2,46 fois. L'administration de l'extrait aux différentes doses ou de la combinaison metformine et nifédipine a entraîné en comparaison au THD, une augmentation significative du poids relatif du foie, des reins et une diminution significative du poids relatif des surrénales. Cette augmentation était de 51,27 % ($p < 0,001$) et de 58,05 % ($p < 0,05$) pour le foie respectivement dans le groupe ES 100 et TMN ; de 49,03 % ($p < 0,01$), 50,39 % ($p < 0,01$), 39,92 % ($p < 0,05$) et de 78,29 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. La diminution était de 54,53 % ($p < 0,001$), 30,60 % ($p < 0,01$), 37,59 % ($p < 0,001$) et de 62,65 % ($p < 0,001$) pour les surrénales respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN par rapport au groupe THD.

Tableau XLIV : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur le poids relatif du foie, des reins et des surrénales

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
Foie (%)	4,280±0,130	2,360±0,090 ³	3,730±0,130 ^{1c}	2,690±0,030 ³	3,570±0,120 ^{2c}	2,860±0,140 ³
Reins (%)	0,950±0,030	0,520±0,010 ³	0,920±0,010 ^c	0,770±0,060 ^b	0,780±0,060 ^b	0,720±0,030 ^{1a}
Surrénales (%)	0,012±0,001	0,042±0,004 ³	0,016±0,001 ^c	0,020±0,003 ^c	0,029±0,001 ^{3b}	0,026±0,001 ^{2c}

Chaque valeur représente la moyenne \pm ESM ; n = 5 ; ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la

nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.2- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur l'activité de quelques enzymes de la fonction hépatique

Le Tableau XLV présente les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'activité des transaminases (ASAT et ALAT), de la phosphatase alcaline (PAL) et de la gamma-glutamyl transférase (γ -GT).

Il a été noté chez les animaux hypertendus diabétiques par comparaison aux animaux normaux, une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'activité de l'ASAT de 66,38 %, ALAT de 38,68 %, de la PAL de 77,39 % et de la γ -GT de 87,16 %. L'administration de l'extrait de plante ou de la bithérapie associant la metformine et la nifédipine a entraîné par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique, une diminution significative de l'activité de ces enzymes. Les valeurs étaient respectivement inférieures de 37,82 % ($p < 0,001$), 36,27 % ($p < 0,001$), 46,11 % ($p < 0,001$) et de 26,42 % ($p < 0,001$) pour l'activité de l'ASAT ; de 23,13 % ($p < 0,01$), 27,89 % ($p < 0,001$), 31,29 % ($p < 0,001$) et de 24,49 % ($p < 0,01$) plus basses pour l'activité de l'ALAT. La diminution était de 24,16 % ($p < 0,001$), 26,55 % ($p < 0,001$), 43,27 % ($p < 0,001$) et de 28,14 % ($p < 0,001$) pour l'activité de la PAL ; de 49,27 % ($p < 0,001$), 32,63 % ($p < 0,001$), 21,90 % ($p < 0,001$) et de 21,90 % ($p < 0,001$) pour l'activité de la γ -GT dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN.

Tableau XLV : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'activité de quelques enzymes hépatiques

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
ASAT (U/L)	116,00±2,28	193,00±2,87 ³	142,00±3,04 ^{3c}	120,00±5,89 ^c	123,00±4,35 ^c	104,00±1,22 ^c
ALAT (U/L)	106,00±5,72	147,00±8,23 ³	111,00±7,51 ^b	113,00±4,62 ^b	106,00±2,50 ^c	101,00±4,13 ^c
PAL (U/L)	63,70±2,51	113,00±3,55 ³	81,20±3,59 ^{1c}	85,70±3,93 ^{2c}	83,00±4,27 ^{1c}	64,10±4,59 ^c
γ-GT (U/L)	7,32±0,36	13,70±0,38 ³	10,70±0,29 ^{3c}	6,95±0,33 ^c	9,23±0,31 ^{2c}	10,70±0,39 ^{3c}

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **ASAT** : Aspartate amino-transférase, **ALAT** : Alanine amino-transférase, **PAL** : Phosphatase alcaline, **γ-GT** : Gamma-glutamyl transférase ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.3- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le taux de quelques marqueurs de la fonction hépatique

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux sérique de quelques marqueurs de la fonction hépatique sont présentés dans le Tableau XLVI.

Il a été observé par rapport au groupe témoin normal, une diminution significative du taux d'albumine de 43,95 % ($p < 0,001$) et une augmentation significative du taux de bilirubine directe de 58,19 % ($p < 0,01$) et bilirubine totale de 1,58 fois ($p < 0,001$ chez le groupe THD. Le traitement à l'extrait aux différentes doses ou à la metformine et nifédipine, a entraîné par rapport au groupe THD, une augmentation du taux d'albumine de 56,00 % ($p < 0,01$), 65,60 % ($p < 0,01$) et de 47,20 % ($p < 0,05$) respectivement dans le groupe ES 100, ES 300 et TMN. Les résultats ont également montré une diminution de taux de bilirubine directe et totale par rapport au THD a toutes les doses de l'extrait et dans le groupe traité à la metformine et la nifédipine (bilirubine directe).

Tableau XLVI : Effets de l'extrait de *E senegalensis* sur le taux de quelques marqueurs de la fonction hépatique

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
Albumine (mg/dL)	22,30±2,36	12,50±0,32 ³	18,40±1,25 ^a	17,30±0,80	19,50±0,95 ^b	20,70±1,09 ^b
Bili D (mg/dL)	1,80±0,01	2,80±0,02 ²	1,50±0,02 ^c	1,80±0,02 ^b	1,70±0,02 ^b	1,40±0,01 ^c
Bili T (mg/dL)	3,50±0,07	9,00±0,08 ³	5,80±0,08	4,80±0,03 ^b	3,00±0,10 ^c	5,40±0,09 ^a

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **Bili D** : Bilirubine Directe, **Bili T** : Bilirubine Totale ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.4- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la concentration sérique de quelques marqueurs de la fonction rénale

Le Tableau XLVII présente les effets de *E. senegalensis* sur les taux sériques de quelques marqueurs de la fonction rénale.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique une augmentation significative du taux de créatinine de 70,00 % ($p < 0,01$), d'acide urique de 1,25 fois ($p < 0,001$) et d'urée de 36,77 % ($p < 0,01$) en comparaison avec le groupe témoin normal. L'administration de l'extrait de plante au doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg a entraîné par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique, une diminution significative des concentrations de créatinine de 60,80 % ($p < 0,001$), de 66,49 % ($p < 0,001$) et de 55,80 % ($p < 0,001$), de l'acide urique de 40,61 % ($p < 0,001$), de 38,12 % ($p < 0,001$) et de 44,75 % ($p < 0,001$), de l'urée de 33,11 % ($p < 0,001$), de 26,89 % ($p < 0,01$). Le traitement des rats hypertendus diabétiques avec la combinaison metformine et nifédipine a également augmenté le taux sérique de créatinine, d'acide urique et d'urée par rapport au témoin hypertendu diabétique.

Tableau XLVII : Effets de l'extrait de *E senegalensis* sur les taux sériques de quelques marqueurs de la fonction rénale

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
Créatinine (mg/dL)	1,00±0,01	1,7±0,02 ²	1,00±0,01 ^b	0,7±0,01 ^c	0,60±0,01 ^c	0,80±0,02 ^c
Acide Urique (mg/dL)	3,20±0,01	7,20±0,01 ³	4,80±0,01 ^{3c}	4,40±0,01 ^{1c}	4,40±0,01 ^{2c}	4,00±0,01 ^c
Urée (mg/dL)	22,30±1,58	30,50±0,72 ²	20,20±1,24 ^c	20,40±1,12 ^c	29,60±1,18	22,30±1,69 ^b

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.5- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'ionogramme sérique

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux sérique de quelques ions sont présentés dans le Tableau XLVIII.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique par rapport au témoin normal, une diminution significative ($p < 0,001$) des taux de calcium de 43,62 %, magnésium de 43,04 % et potassium de 50,00 %. Il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique une augmentation significative ($p < 0,001$) des taux de sodium de 91,94 %, phosphore de 97,84 % et chlore de 51,43 %. Le traitement à l'extrait aux différentes doses ou associant la metformine et la nifédipine a entraîné une augmentation significative des concentrations du calcium, magnésium et de potassium. Le taux de calcium sérique a augmenté de 62,04 % ($p < 0,01$) et de 56,93 % ($p < 0,05$) respectivement dans les groupes ayant reçus l'extrait aux doses de 100 et de 300 mg/kg par rapport au THD. L'augmentation du taux de magnésium était respectivement de 53,33 % ($p < 0,05$) de 75,56 % ($p < 0,001$) et de 73,33 % ($p < 0,001$) pour le magnésium dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300. Pour ce qui est du potassium il a été observé une augmentation significative de 80,41 % ($p < 0,001$), de 37,14 % ($p < 0,001$) et de 68,16 % ($p < 0,001$) respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300. L'extrait de plante a entraîné une diminution du taux de sodium, de phosphore et de chlore par rapport au THD. Cette diminution était de 50,00 % ($p < 0,001$), 50,35 % ($p < 0,001$) et de 43,71 % ($p < 0,001$) pour le sodium aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg. Le taux de phosphore a diminué de 54,90 % ($p < 0,001$) de 59,37 % ($p < 0,001$) de 51,42 % ($p < 0,001$). La diminution du taux de chlore était de 38,43 % ($p < 0,001$) à 50 mg/kg de 39,62 % ($p < 0,001$) à 100 mg/kg et de 37,61 % ($p < 0,001$) à 300 mg/kg. La combinaison metformine et nifédipine a également diminué de manière significative ($p < 0,001$) le taux sérique de sodium, de phosphore et de chlore en comparaison au THD.

Tableau XLVIII : Effets de l'extrait aqueux de *E senegalensis* sur les taux sériques de quelques ions

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
Calcium (mg/dL)	24,30±1,14	13,70±1,09 ³	17,90±1,08 ¹	16,50±1,96 ²	22,20±1,61 ^b	21,50±1,64 ^a
Sodium (mmol/L)	149,00±4,85	286,00±5,97 ³	177,00±4,16 ^{2c}	143,00±3,24 ^c	142,00±3,03 ^c	161,00±3,64 ^c
Magnésium (mg/dL)	2,37±0,14	1,35±0,13 ³	2,04±0,12 ^a	2,07±0,10 ^a	2,37±0,14 ^c	2,34±0,19 ^c
Potassium (mmol/L)	4,90±0,09	2,45±0,10 ³	3,37±0,04 ^{3c}	4,42±0,12 ^{1c}	3,36±0,10	4,12±0,15
Phosphore (mg/dL)	4,64±0,29	9,18±0,32 ³	5,35±0,38 ^c	4,14±0,45 ^c	3,73±0,29 ^{3c}	4,46±0,50 ^{3c}
Chlore (mmol/L)	105,00±1,21	159,00±2,57 ³	107,00±1,36 ^c	97,90±2,19 ^c	96,00±2,30 ^{1c}	99,20±1,47 ^c

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.6- Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur quelques marqueurs urinaire de la fonction rénale

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les concentrations urinaires de créatinine, d'acide urique et de l'urée au cours des quatre semaines de traitement sont présentés dans la Figure 43.

Il est noté chez le témoin hypertendu diabétique par rapport au témoin normal une diminution significative des taux de créatinine, d'acide urique et d'urée. Cette diminution était de 54,65 % ($p < 0,001$) pour la créatinine à la première semaine, de 49,80 % ($p < 0,01$) et de 55,41 % ($p < 0,001$) pour l'acide urique à la première et la quatrième semaine respectivement, de 55,14 % ($p < 0,001$) de 35,76 % ($p < 0,001$) de 40,55 % ($p < 0,001$) et de 47,93 % ($p < 0,001$) pour l'urée pendant les quatre semaines respectivement. Le traitement à l'extrait de plante ou l'associant la metformine et la nifédipine a entraîné en comparaison au témoin hypertendu diabétique une augmentation significative des concentrations de ces différents marqueurs. La créatinine a augmenté respectivement de 1,52 fois, 3,62 fois, 2,96 fois et de 1,01 fois à la deuxième semaine ; de 1,01 fois et de 1,12 fois à la troisième semaine chez les groupes ES100 et ES 300 ; de 84,75 % ($p < 0,05$) 96,61 % ($p < 0,01$), 88,14 % ($p < 0,05$) et de 84,75 % ($p < 0,05$) à la quatrième dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 43A).

Pour ce qui est de l'acide urique, l'augmentation entraînée par les différents traitement était de 2,78 fois de 2,37 fois, 96,80 % ($p < 0,01$) et de 76,00 % ($p < 0,05$) à la première semaine respectivement ; de 1,71 fois, de 1,57 fois et de 1,20 fois à la deuxième semaine respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 ; les valeurs étaient supérieures de 2,63 fois, 2,15 fois et de 3,11 fois à la troisième semaine chez les lots ayant reçus l'extrait de plante aux doses respectives de 50 et 100 mg/kg et l'associant la metformine et la nifédipine ; de 1,21 fois et de 77,94 % ($p < 0,05$) à la quatrième semaine respectivement chez les groupes ES 100 et ES 300 par rapport au THD (Figure 43B).

Il a été également noté pour l'urée une augmentation de 1,43 fois, 1,02 fois et de 1,86 fois, à la première semaine respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et TMN ; de 1,99 fois, 82,08 % ($p < 0,001$) et de 66,98 % ($p < 0,001$) à la deuxième semaine respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et TMN. Les valeurs étaient supérieures de 37,79 % ($p < 0,001$) et de 41,94 % ($p < 0,001$) à la troisième semaine chez les groupes ES 50 et ES 100 ; de 1,21 fois, 94,18 % ($p < 0,001$), 33,33 % ($p < 0,001$) et de 80,95 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine respectivement dans le groupe ES 50 et ES 100, ES 300 et TMN (Figure 43C).

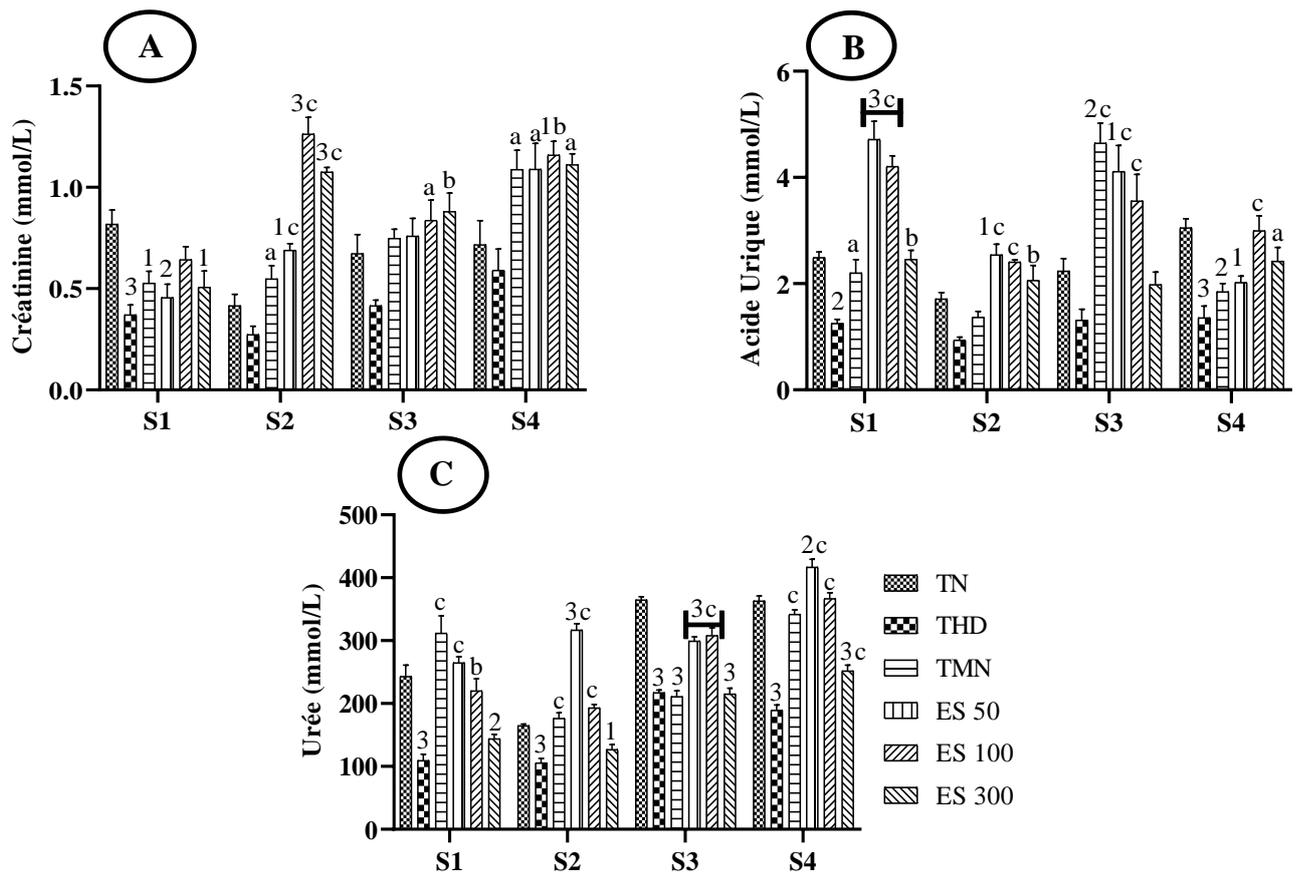


Figure 43 : Effets de l'extrait de *E senegalensis* sur les taux urinaires de quelques marqueurs de la fonction rénale.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.7- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'ionogramme urinaire

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux urinaires du calcium, magnésium, potassium, sodium, chlore et du phosphore sont présentés dans la Figure 44.

Il a été noté chez le groupe témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au groupe témoin normal (TN), une augmentation significative des concentrations en calcium, magnésium et en phosphore ; une diminution significative en sodium ($p < 0,001$), potassium et en chlore ($p < 0,001$). Cette augmentation était de l'ordre de 63,75 % ($p < 0,001$), de 1,32 fois, de 90,26 % ($p < 0,001$) et de 91,30 % ($p < 0,05$) pour le calcium au cours des semaines 1, 2, 3 et 4

respectivement ; de 2,32 fois de 73,91 % ($p < 0,001$) de 2,29 fois et de 1,61 fois pour le magnésium au cours des semaines 1, 2, 3 et 4 respectivement. Les valeurs étaient supérieures de 86,64 % ($p < 0,001$) de 1,50 fois de 63,92 % ($p < 0,001$) et de 2,19 fois pour le phosphore au cours des semaines 1, 2, 3 et 4 respectivement. Les valeurs étaient inférieures de 24,00 %, de 37,87 %, de 64,16 %, et de 53,13 % pour le sodium au cours des semaines 1, 2, 3 et 4 respectivement ; de 38,57 % ($p < 0,001$) de 67,90 % ($p < 0,001$) de 25,33 % ($p < 0,05$) et de 43,89 % ($p < 0,001$) pour le potassium et de 52,79 %, de 43,65 %, de 38,82 %, et de 38,01 % pour le chlore au cours des semaines 1, 2, 3 et 4 respectivement.

L'extrait de plante aux différentes doses ou la combinaison de metformine et de nifédipine a entraîné par rapport au THD, une diminution significative des concentrations urinaires en calcium, magnésium et en phosphore. Cette diminution était respectivement de 69,81 % ($p < 0,001$), 53,82 % ($p < 0,001$), 33,97 % ($p < 0,05$) et de 63,82 % ($p < 0,001$) à la première semaine ; de 76,77 % ($p < 0,001$), 40,32 % ($p < 0,01$), 48,79 % ($p < 0,001$) et de 57,66 % ($p < 0,001$) à la deuxième semaine respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Les valeurs étaient inférieures de 56,31 % ($p < 0,001$), de 55,63 % ($p < 0,001$) et de 42,32 % ($p < 0,001$) à la troisième semaine dans le groupe ES 100, ES 300 et TMN ; de 39,65 % ($p < 0,01$), 63,38 % ($p < 0,001$), 51,77 % ($p < 0,001$) et de 47,47 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine pour le calcium respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN par rapport au groupe THD (Figure 44A).

Le taux du magnésium quant à lui diminué de 36,24 % ($p < 0,01$) à la première chez les animaux ayant reçus l'extrait à la dose de 300 mg/kg ; de 40,50 % ($p < 0,001$), 49,00 % ($p < 0,001$), 58,50 % ($p < 0,001$) et de 27,00 % ($p < 0,05$) à la deuxième semaine respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Les valeurs étaient inférieures de 42,86 % ($p < 0,05$), 45,93 % ($p < 0,01$) et de 43,41 % ($p < 0,05$) à la troisième semaine chez les groupes ES 50, ES 100 et ES 300. A la quatrième semaine, les valeurs étaient inférieures de 60,94 % ($p < 0,001$), 60,76 % ($p < 0,001$) et de 44,10 % ($p < 0,001$), chez les animaux ayant reçus l'extrait aux doses respectives de 100 et 300 mg/kg et la combinaison metformine-nifédipine respectivement par rapport au THD (Figure 44B).

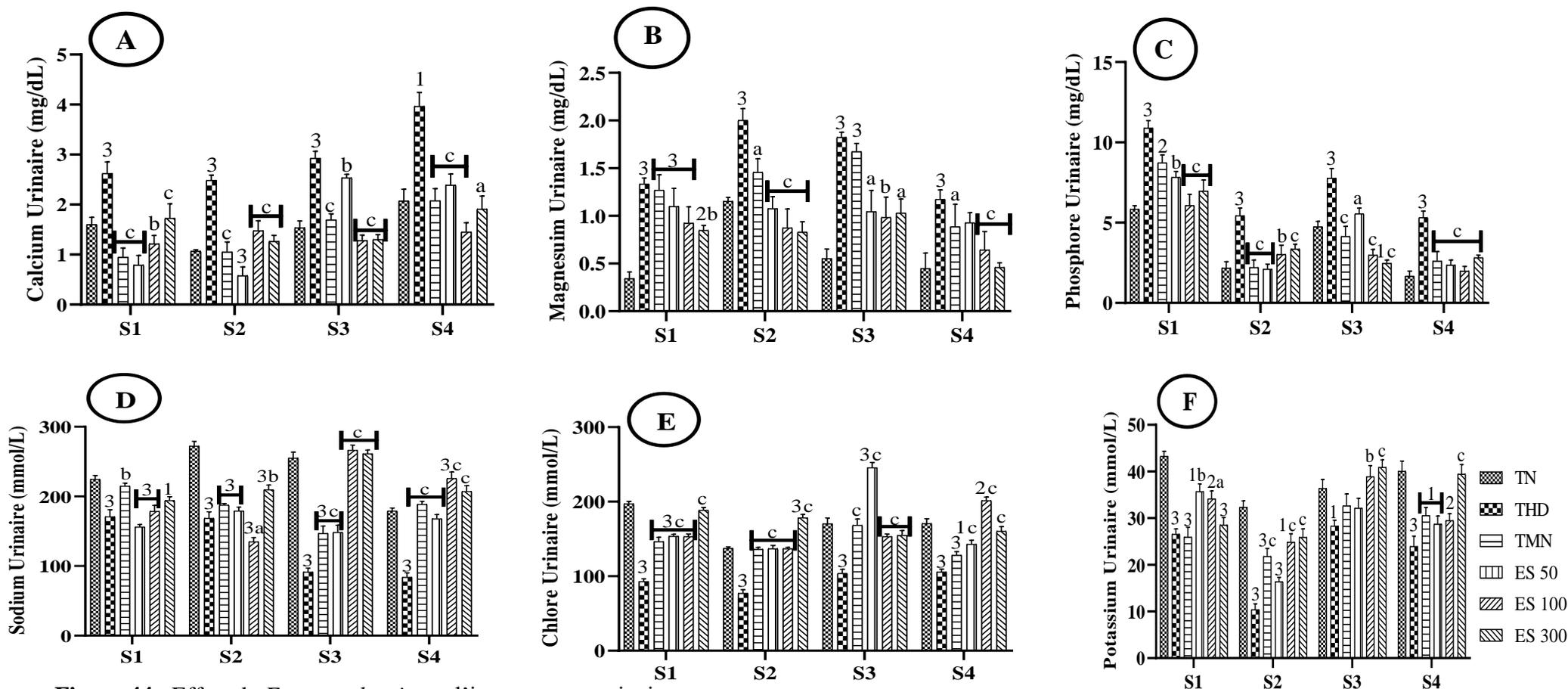
Il a été noté une diminution significative du taux urinaire de phosphore de 28,07 % ($p < 0,01$) de 44,31 % ($p < 0,001$) et de 36,06 % ($p < 0,001$) à la première semaine chez les groupes ES 50, ES 100 et ES 300 ; de 61,14 % ($p < 0,001$), 44,38 % ($p < 0,01$), 38,31 % ($p < 0,001$) et de 59,30 % ($p < 0,001$) à la deuxième semaine respectivement ; de 28,57 % ($p < 0,05$), 61,52 % ($p < 0,001$), 68,34 % ($p < 0,001$) et de 46,59 % ($p < 0,001$) à la troisième

semaine respectivement ; de 55,64 % ($p < 0,001$), 62,59 % ($p < 0,001$), 47,18 % ($p < 0,001$) et de 51,13 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine pour le phosphore respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN par rapport au groupe THD (Figure 44C).

Il a été noté chez les animaux ayant reçus l'extrait aux différentes doses ou l'association metformine et nifédipine (TMN) par rapport aux animaux hypertendus diabétiques (THD), une augmentation significative des concentrations urinaires en sodium, chlore et potassium. Cette augmentation était de l'ordre de 25,73 % ($p < 0,01$) à la première semaine chez le groupe TMN ; de 24,26 % ($p < 0,01$) à la deuxième semaine chez le groupe ES 300 ; de 61,92 % ($p < 0,001$), 1,91 fois, 1,86 fois et de 60,83 % ($p < 0,001$) pour la troisième semaine respectivement ; d'1 fois, 1,69 fois et de 1,47 fois à la quatrième semaine pour le sodium respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN par rapport au groupe THD (Figure 44D).

Les valeurs du chlore étaient respectivement supérieures ($p < 0,001$) de 65,59 %, 64,52 %, 1,03 fois et de 56,99 % fois à la première semaine respectivement ; de 77,46 %, 77,44 %, 1,31 fois et de 76,17 % à la deuxième semaine ; de 1,37 fois, de 47,12 %, 49,04 % et de 61,54 % à la troisième semaine respectivement ; de 34,91 % ($p < 0,001$) de 89,62 % ($p < 0,001$) et de 50,94 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine chez les animaux du le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 44E).

Le taux de potassium a augmenté de 34,21 % ($p < 0,01$) et de 28,20 % ($p < 0,05$) à la première semaine chez les groupes ES 50 et ES 100 respectivement ; de 1,39 fois, 1,49 fois et de 1,1 fois, à la deuxième semaine dans le groupe ES 100, ES 300 et TMN respectivement ; de 37,46 % ($p < 0,01$) et de 44,52 % ($p < 0,001$) à la troisième semaine chez les rats ayant reçus l'extrait aux doses respectives de 100 et 300 mg/kg respectivement ; de 75,11 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine dans le groupe ES 100 et ES 300 par rapport au groupe THD (Figure 44F).



III.1.6.2.8- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux urinaire en glucose

Le Tableau XLIX présente les effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur les taux de glucose urinaire au cours des quatre semaines de traitement.

Il est observé chez le groupe témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au groupe témoin normal (TN) une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux de glucose urinaire. L'administration de l'extrait aux différentes doses ou de l'association metformine et nifédipine a diminué de manière significative la glycosurie. Cette diminution était de 68,57 % ($p < 0,001$), 71,62 % ($p < 0,001$), 51,48 % ($p < 0,001$) et de 66,03 % ($p < 0,001$) à la fin de la deuxième semaine de traitement ; de 89,43 % ($p < 0,001$), 88,43 % ($p < 0,001$), 21,40 % ($p < 0,001$) et de 33,11 % ($p < 0,001$) à la troisième semaine de traitement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Les valeurs étaient inférieures de 77,26 % ($p < 0,001$), 74,76 % ($p < 0,001$) et de 56,96 % ($p < 0,001$) à la quatrième semaine dans le groupe ES 100, ES 300 et TMN par rapport au groupe THD.

Tableau XLIX : Effets de l'extrait aqueux de *E senegalensis* sur la glycosurie

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
S1 (mg/dL)	0	205,41±0,68 ³	185,59±0,81 ³	605,41±2,52 ^{3c}	183,78±0,88 ³	150,99±0,63 ²
S2 (mg/dL)	0	1708,11±2,21 ³	580,18±2,76 ^{3c}	536,94±2,29 ^{3c}	484,68±1,83 ^{3c}	828,83±1,05 ^{3c}
S3 (mg/dL)	0	538,74±2,29 ³	360,36±0,97 ^{3c}	58,20±0,53 ^{1c}	62,34±0,50 ^{1c}	423,42±1,38 ^{3b}
S4 (mg/dL)	0	302,70±1,78 ³	130,27±0,71 ^{3c}	248,65±0,58 ³	68,83±0,76 ^{2c}	76,40±0,69 ^{3c}

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **S1, S2, S3, S4** : Semaine 1, 2, 3 et 4 ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.9- Effets de de *E. senegalensis* sur quelques paramètres hématologiques

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres hématologiques sont résumés dans le Tableau L.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN), une diminution significative des taux de globules rouges (GR) de 13,45 % ($p < 0,001$), d'hémoglobine (HGB) de 19,29 % ($p < 0,001$), de la concentration moyenne en hémoglobine (CMH) de 27,27 % ($p < 0,05$), de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) de 24,48 % ($p < 0,001$), de globules blancs (GB) de 46,65 % ($p < 0,001$), de lymphocytes (Lym) de 57,57 % ($p < 0,001$), de éosinophiles (Eo) de 73,15 % ($p < 0,001$) ; une augmentation des taux de plaquettes sanguines (PLT) de 95,65 % ($p < 0,001$) et de neutrophiles (Neut) de 35,21 % ($p < 0,001$). L'extrait aux différentes doses ou l'association metformine +nifédipine en comparaisons au THD a entraîné une augmentation significative des taux de globules rouge, d'hémoglobine, de la concentration moyenne en hémoglobine, de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, de globules blancs, de lymphocytes, de monocytes, de éosinophiles et une diminution des taux de plaquettes sanguines et de neutrophiles. Cette augmentation était de 20,65 % ($p < 0,001$), 18,61 % ($p < 0,001$), 15,54 % ($p < 0,001$) et de 11,45 % ($p < 0,001$) pour les globules rouges respectivement les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN ; de 25,79 % ($p < 0,001$), de 22,01 % ($p < 0,001$) et de 19,50 % ($p < 0,01$) pour l'hémoglobine chez les groupes ES 50, ES 100 et ES 300 respectivement. Les valeurs étaient supérieures de 38,97 % ($p < 0,01$), de 30,15 % ($p < 0,05$), 30,88 % ($p < 0,05$) et de 30,88 % ($p < 0,05$) pour la concentration moyenne en hémoglobine ; de 26,88 % ($p < 0,001$), de 20,55 % ($p < 0,05$), 18,97 % ($p < 0,05$) et de 18,18 % ($p < 0,05$) pour la concentration corpusculaire en hémoglobine respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Pour les globules blancs, l'augmentation était de 116,82 % ($p < 0,001$), 1,07X ($p < 0,001$), 90,48 % ($p < 0,001$) et de 40,83 % ($p < 0,01$) respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 et TMN ; de 1,53X ($p < 0,001$) de 1,78X ($p < 0,001$) et de 1,45X ($p < 0,001$) pour les lymphocytes chez les groupes ES 50, ES 100 et ES 300 ; de 53,64 % ($P < 0,05$) et de 32,73 % ($P < 0,01$) pour monocytes chez les animaux ayant reçus l'extrait aux doses respectives de 50 et 300 mg/kg ; de 3,08 fois, de 2,92 fois et de 1,23 fois pour les éosinophiles chez les animaux ayant reçus l'extrait aux doses respectives de 50 et 300 mg/kg. La diminution était de 48,49 % ($p < 0,001$), 36,51 % ($p < 0,001$), 24,52 % ($p < 0,001$) et de 42,46 % ($p < 0,001$) pour les plaquettes sanguines respectivement ; de 23,92 % ($p < 0,001$) de 28,53 % ($p < 0,001$) et de

29,87 % ($p < 0,001$) pour les neutrophiles chez les animaux ayant reçus l'extrait aux doses respectives de 50, 300 mg/kg et l'association metformine + nifédipine.

Tableau L : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la numération formule sanguine

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
GR (10³/uL)	11,30±0,11	9,78±0,18 ³	10,90±0,08 ^c	11,80±0,11 ^c	11,60±0,16 ^c	11,30±0,15 ^c
HGB (g/dL)	19,70±0,05	15,90±0,03 ³	16,60±0,97 ²	20,00±0,45 ^c	19,40±0,27 ^c	19,00±0,27 ^b
HTC (%)	59,30±2,05	56,10±1,10	55,70±3,30	62,60±2,58	63,60±1,13	63,10±0,71
VGM (fL)	56,90±1,58	57,40±0,15	57,50±0,67	58,60±0,79	54,70±0,32	55,80±0,32
CMH (pg)	18,70±0,63	13,60±1,47 ¹	17,80±0,43 ^a	18,90±0,73 ^b	17,70±1,19 ^a	17,80±0,59 ^a
CCMH (g/dL)	33,50±1,24	25,30±0,81 ³	29,90±0,97 ^a	32,10±0,83 ^c	30,50±0,93 ^a	30,10±0,86 ^a
PLT (10³/uL)	644,00±34,90	1260,00±16,80 ³	725,00±28,70 ^c	649,00±31,00 ^c	800,00±22,10 ^{2c}	951,00±33,20 ^{3c}
GB (10⁶/uL)	18,50±1,27	9,87±0,76 ³	13,90±0,26 ^{3b}	21,40±0,41 ^c	20,40±0,42 ^c	18,80±0,45 ^c
Neut (10³/uL)	4,97±0,28	6,72±0,23 ³	5,11±0,18 ^c	4,80±0,23 ^c	7,25±0,02 ^c	4,71±0,18 ^c
Lym (10³/uL)	10,70±0,09	4,54±0,18 ³	4,53±0,42 ³	11,50±0,44 ^c	12,60±0,30 ^{2c}	11,20±0,19 ^c
Mon (10³/uL)	0,39±0,03	0,33±0,01	0,28±0,03	0,51±0,06 ^b	0,39±0,05	0,44±0,02 ^a
Eo (10³/uL)	0,45±0,05	0,12±0,01 ³	0,16±0,01 ³	0,49±0,03 ^c	0,47±0,03 ^c	0,27±0,04 ^{2a}
Baso (10³/uL)	0,046±0,005	0,038±0,002	0,050±0,001	0,040±0,003	0,047±0,002	0,040±0,003

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **GR** : Globule rouge, **HGB** : Hémoglobine, **HTC** : Hématocrite, **VGM** : Volume corpusculaire moyen, **CMH** : Concentration moyenne en hémoglobine, **CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, **PLT** : Plaquettes sanguines, **GB** : Globules blancs, **Neut** : Neutrophiles, **Lym** : Lymphocytes, **Mon** : Monocytes, **EO** : Eosinophiles, **Baso** : Basophiles ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.10- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du stress oxydant du foie et des reins

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux tissulaires de glutathion réduit (GSH), de malondialdéhyde (MDA), de nitrites, et sur l'activité de la catalase et de la superoxyde dismutase (SOD) sont résumés dans la Figure 45.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique (THD) en comparaison au témoin normal (TN) une diminution significative ($p < 0,001$) de la concentration en glutathion réduit de 47,03 % et de 36,60 % respectivement dans le foie et les reins. Le traitement à l'extrait aux différentes doses a entraîné par rapport au THD à toutes les doses dans le foie et aux doses de 100 et 300 mg/kg dans les reins. La combinaison metformine et nifédipine a augmenté significativement le taux de GSH dans le foie de 39,56 % ($p < 0,01$) (Figure 45A).

Il a été noté chez le THD en comparaison au TN, une augmentation significative ($p < 0,001$) des taux de MDA dans le foie de 43,66 % et les reins de 1,22 fois. L'administration de l'extrait aux différentes doses ou du traitement à base de metformine et nifédipine a entraîné une diminution du taux de MDA de 68,87 % ($p < 0,001$), 51,03 % ($p < 0,001$) et de 38,73 % ($p < 0,001$) dans le foie respectivement aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg. Au niveau du rein, la diminution du taux de MDA par rapport au THD était de 36,74 % ($p < 0,01$), de 33,49 % ($p < 0,05$) et de 33,48 % ($p < 0,05$) dans les reins respectivement dans les groupes ES 50, ES 100 et ES 300. La combinaison à base de metformine et nifédipine a également diminuer le taux de MDA dans le foie de 33,33 % ($p < 0,001$) et le rein de 39,53 % ($p < 0,01$) (Figure 45B).

Sur les Figures 45C et 45D il est observé chez le THD en comparaison au TN une diminution significative ($p < 0,001$) de l'activité de la SOD (de 44,00 % et de 44,83 %) et de la catalase (de 44,94 % et de 46,11 %) dans le foie et les reins respectivement. Le traitement à l'extrait de plante aux différentes doses a augmenté de façon significative l'activité de la SOD et de la catalase en comparaison au THD. Cette augmentation était de 42,88 % ($p < 0,05$), 53,06 % ($p < 0,01$) et de 51,79 % ($p < 0,01$) dans le foie dans le groupe ES 100, ES 300 et TMN ; de 57,79 % ($p < 0,001$), 81,02 % ($p < 0,001$), 52,97 % ($p < 0,001$) et de 50,14 % ($p < 0,001$) dans les reins pour la SOD respectivement ; de 1,06 fois ($p < 0,001$), 83,74 % ($p < 0,001$), 95,35 % ($p < 0,001$) et de 85,85 % ($p < 0,001$) dans le foie respectivement ; de 45,99 % ($p < 0,01$), 67,91 % ($p < 0,001$), 53,48 % ($p < 0,05$) et de 46,52 % ($p < 0,01$) dans les reins pour la SOD respectivement dans les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN.

Il est noté une diminution significative ($p < 0,001$) des taux des nitrites dans le foie de 51,41 % et les reins de 43,04 % dans le THD en comparaison au TN. Le traitement à l'extrait tout comme celui combinant la metformine et la nifédipine a entraîné une augmentation significative du taux de nitrites de 55,37 % ($p < 0,05$), 67,77 % ($p < 0,01$) et de 46,83 % ($p < 0,05$) dans le foie des groupes ES 50, ES 300 et TMN respectivement, de 50,47 % ($p < 0,001$) de 42,48 % ($p < 0,01$), 64,58 % ($p < 0,001$) et de 34,48 % ($p < 0,05$) dans les reins respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 45E).

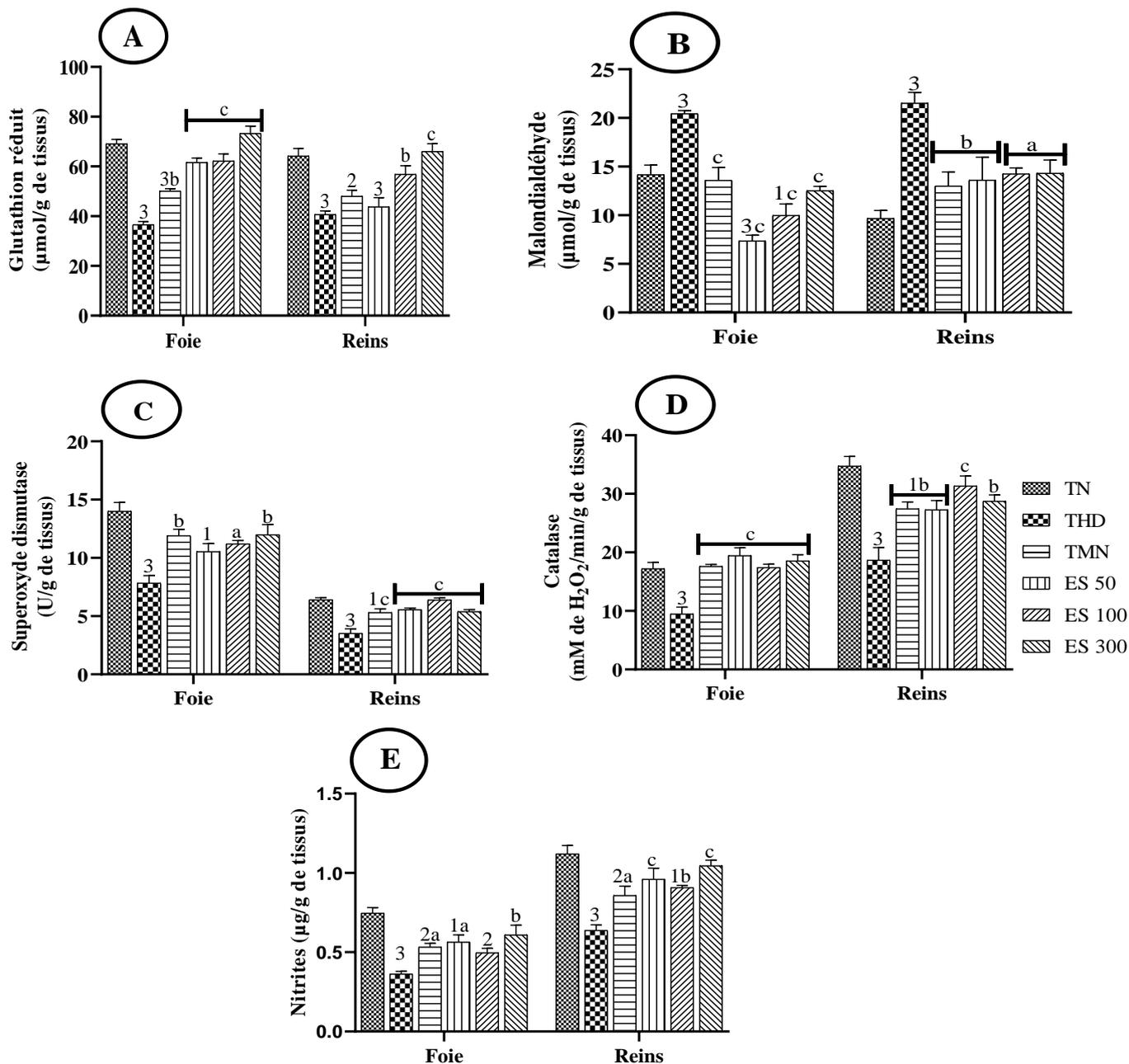


Figure 45 : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur le statut oxydant du foie et du rein.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.2.11- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la structure du foie et du rein

La Figure 46 présente les effets de *E. senegalensis* sur la structure du foie et du rein chez les rats hypertendus diabétiques.

Il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique par rapport au témoin normal, une infiltration leucocytaire au niveau du foie et rien, des clarifications tubulaires au niveau du rein. L'extrait de plante ainsi que le traitement de référence comparativement au groupe témoins hypertendus diabétiques ont corrigé ces altérations.

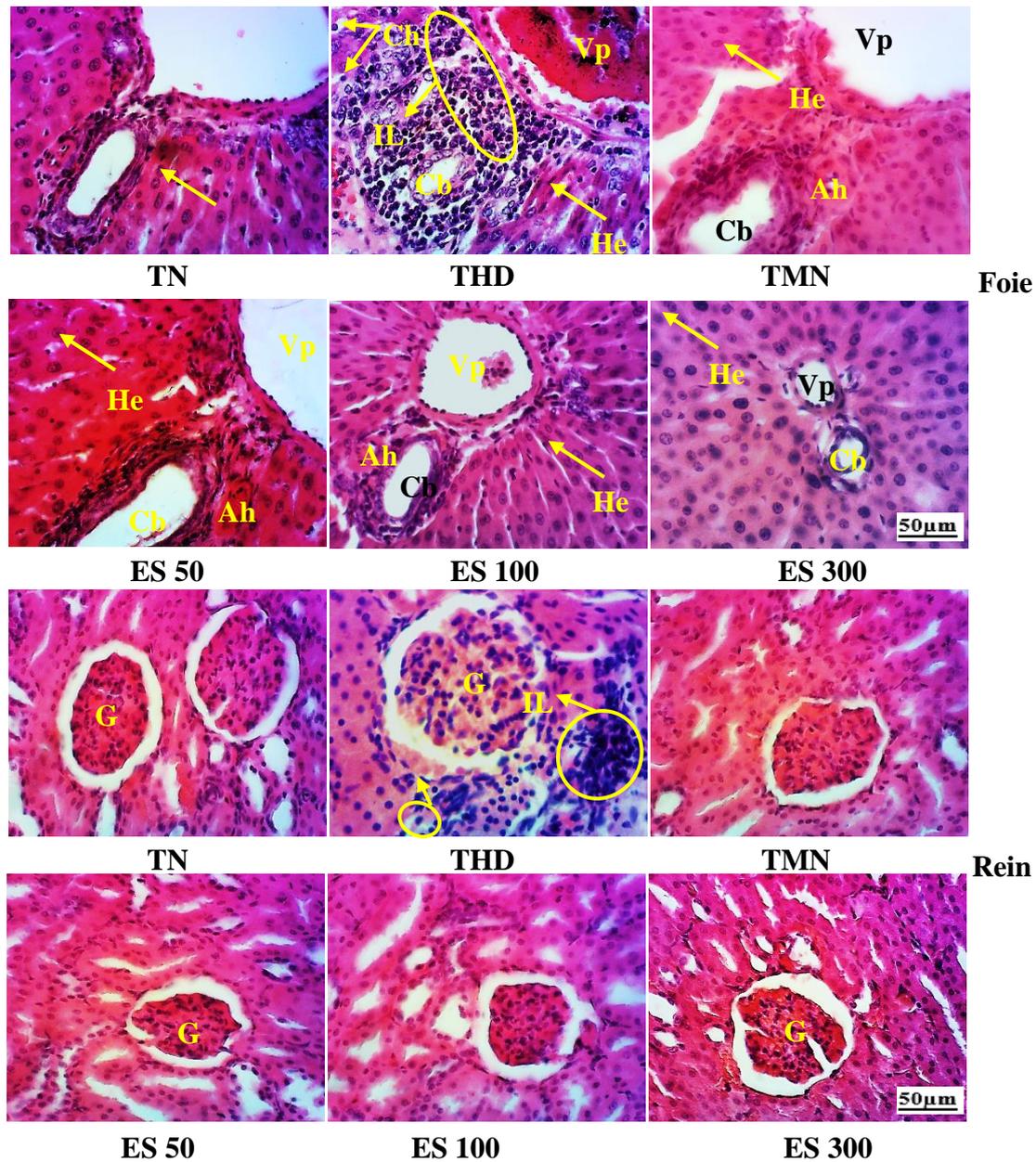


Figure 46 : Effets de *E. senegalensis* sur la structure du foie et du rein (Hématoxyline-Eosine, 200X).

Foie ; Vp = Veine porte, He = Hépatocyte, Cb = Canalicule biliaire, IL = Infiltration leucocytaire ;
Rein ; G = Glomérule, Eu = Espace urinaire, Ct = clarification tubulaire ; TN : Témoin normal, THD :
Témoin hypertendu diabétique, TMN : Témoin recevant la metformine et la nifédipine, ES 50, ES 100
et ES 300 : rats recevant l'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux doses de 50, 100 et 300 mg/kg.

III.1.6.3- Activités de *E. senegalensis* sur quelques complications cérébrale de l'association hypertension artérielle et diabète

III.1.6.3.1- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la sensibilité à la chaleur

La Figure 47 montre les effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la sensibilité des différents groupes à la chaleur. Avant le traitement, il a été noté chez le témoin hypertendu diabétique (THD) en comparaison au témoin normal (TN) une hypersensibilité se manifestant par une diminution significative du temps de latence de réaction à la chaleur avant de 35,06 % ($p < 0,001$) et à la fin du traitement de 46,38 % ($p < 0,001$). Chez les rats qui ont reçus les différents traitements pendant quatre semaines, il a été observé en comparaison au THD une augmentation significative du temps de latence de réaction à la chaleur de 73,63 % ($p < 0,001$), de 76,85 % ($p < 0,001$), de 65,59 % ($p < 0,001$) et de 42,12 % ($p < 0,001$) respectivement dans les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et TMN.

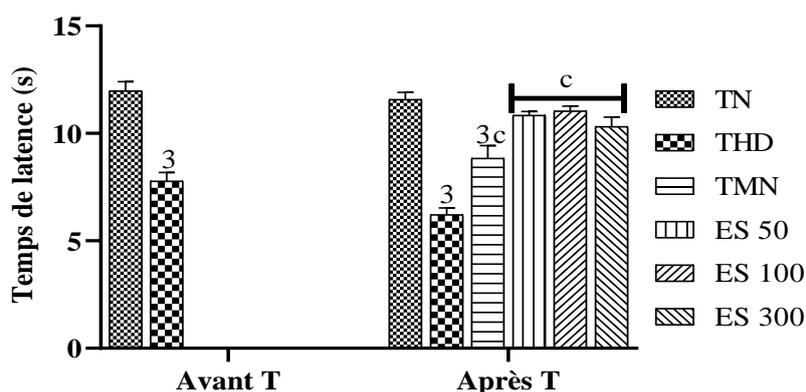


Figure 47 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la sensibilité à la chaleur.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **Avant T, Après T** : Avant et Après Traitement ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.3.2- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le temps d'immobilité pendant le test de la suspension caudale

Le temps d'immobilité pendant le test de la suspension caudale des différents groupes d'animaux avant et à la fin du traitement à l'extrait aqueux de *E. senegalensis* est résumé dans la Figure 48.

Il a été observé une augmentation significative ($p < 0,001$) du temps d'immobilité chez le témoin hypertendu diabétique (THD) avant et après le traitement en comparaison au groupe témoin normal (TN). L'extrait ou le traitement avec la bithérapie a entraîné par rapport au groupe THD, une diminution significative ($p < 0,001$) du temps d'immobilité de 53,56 %, 60,29 %, 56,20 % et de 40,98 % dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN respectivement.

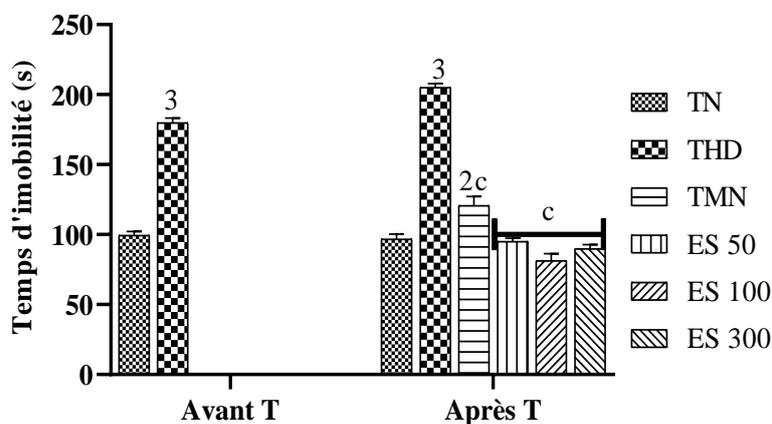


Figure 48 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le temps d'immobilité.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal; ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.3.3- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les temps de nage et d'immobilité pendant le test de nage

La Figure 49 résume les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les temps de nage et d'immobilité avant et après le traitement.

Il est observé avant le traitement chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN), une diminution significative ($p < 0,001$) du temps de nage et une augmentation significative ($p < 0,001$) du temps d'immobilité. L'administration de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux différentes doses a entraîné en comparaison au THD, une augmentation significative du temps de nage ($p < 0,001$) et une diminution significative du temps d'immobilité ($p < 0,001$) (Figure 49A, 49B).

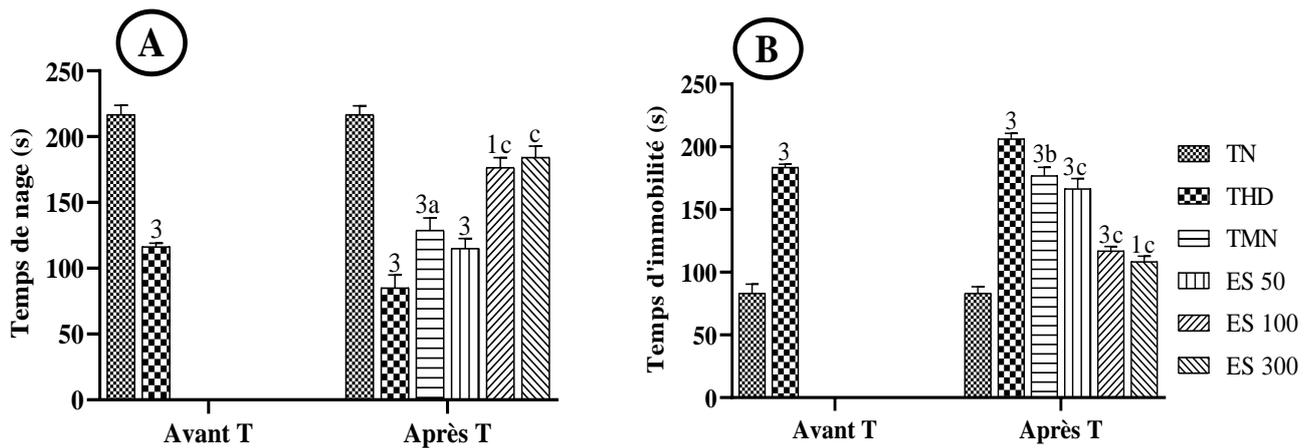


Figure 49 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les temps de nage et d'immobilité.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.3.4- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'activité locomotrice, exploratoire et sur l'état émotionnel des rats dans l'arène ouverte

La Figure 50 illustre les effets de *E. senegalensis* sur l'activité locomotrice, exploratoire et sur l'état émotionnel des rats pendant le test de l'arène ouverte avant et après le traitement.

Avant et après le traitement, les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN), une diminution significative du nombre de lignes traversées ($p < 0,001$), du temps passé au centre ($p < 0,001$) et une augmentation significative des nombres de selles ($p < 0,001$), toilettes ($p < 0,05$) et de redressements ($p < 0,001$). L'administration de l'extrait de plante aux différentes doses ou du traitement à la bithérapie a entraîné par rapport au THD une augmentation significative du nombre de lignes traversées, du temps passé au centre et une diminution des nombres de selles, toilettes et de redressements. Cette augmentation était de 1,56 fois ($p < 0,001$), 2,33 fois ($p < 0,001$), 2,25 fois ($p < 0,001$) et de 69,35 % ($p < 0,05$) pour le nombre de lignes traversées respectivement (Figure 50A) ; de 65,85 % et de 82,93 % pour le temps passé au centre chez les groupes ayant reçus l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 300 mg/kg (Figure 50B). Le nombre de selles a diminué de 53,13 % ($p < 0,05$), 62,50 ($p < 0,01$) % et de 58,34 % ($p < 0,05$) dans les groupes ES 50, ES

100 et TMN (Figure 50C) ; de 29,41 % ($p < 0,05$), 30,88 % ($p < 0,05$), 33,82 % ($p < 0,01$) et de 26,47 % ($p < 0,05$) pour le nombre de redressement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 50D) ; de 43,33 %, 35,33 %, 35,33%, 48,33 % et de 63,75 % pour le nombre de toilettes respectivement (Figure 50E).

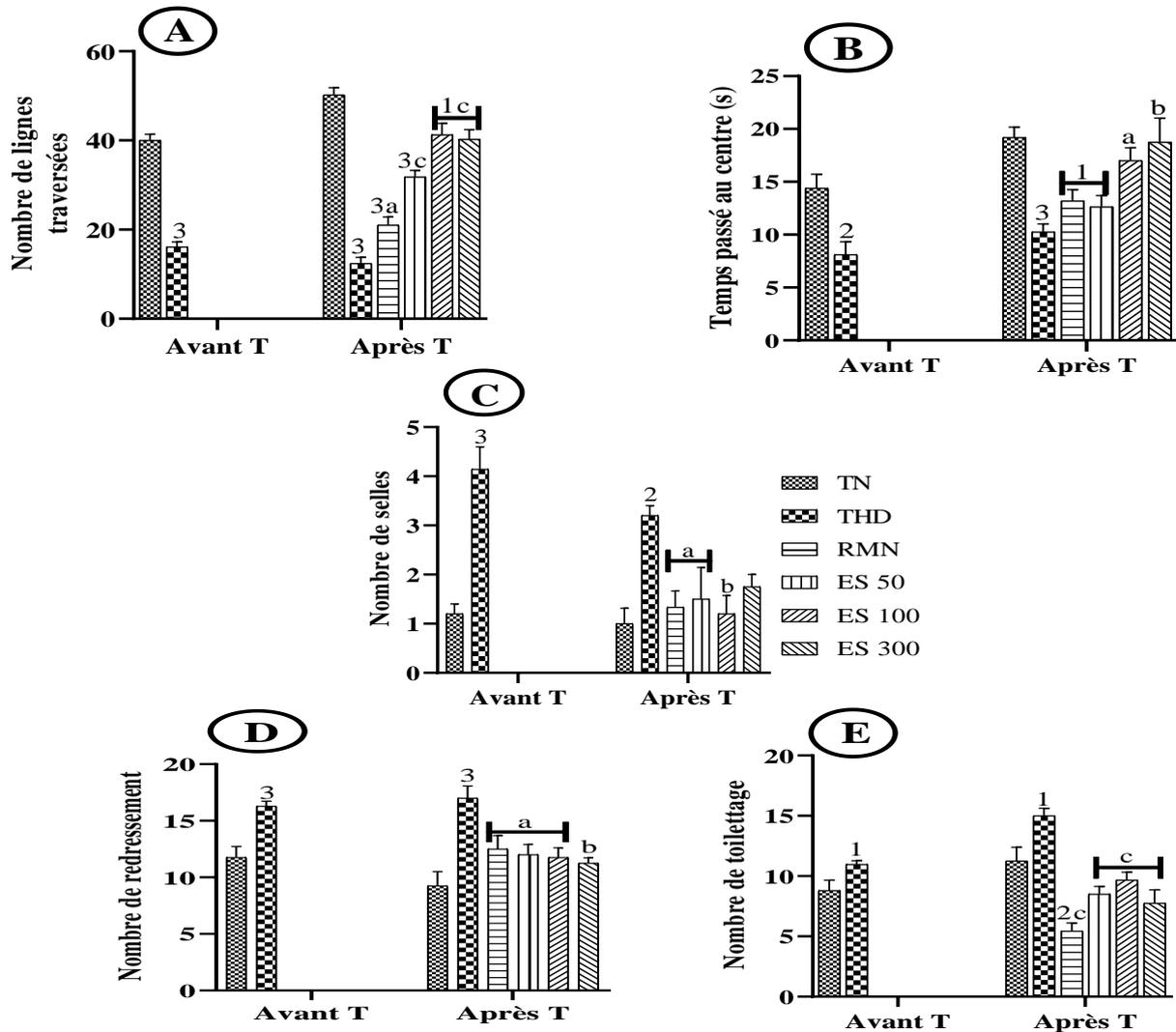


Figure 50 : Effets de *E. senegalensis* sur l'activité locomotrice, exploratoire et sur l'état émotionnel des rats dans l'arène ouverte.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **A** : Nombre de ligne traversée, **B** : Temps passé au centre, **C** : Nombre de selle, **D** : Nombre de redressement, **E** : Nombre de toilette ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.3.5- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le temps passé dans le bras préféré et discriminé dans le labyrinthe en croix surélevé

La Figure 51 présente les effets de l'extrait aqueux *E. senegalensis* sur le temps passé dans le bras préféré et discriminé du le labyrinthe en T avant et après le traitement. Avant le traitement, il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique (THD) en comparaison au témoin normal (TN), une diminution significative de 30,30 % ($p < 0,001$) du temps passé dans le bras préféré et une augmentation de 31,12 % ($p < 0,01$) du temps passé dans le bras discriminé. Après le traitement, il a été noté une augmentation significative ($p < 0,001$) du temps passé dans le bras préféré (Figure 51A) et une diminution significative ($p < 0,001$) du temps passé dans le bras discriminé (Figure 51B) chez les animaux ayant reçus l'extrait aux doses de 100 et 300 mg/kg.

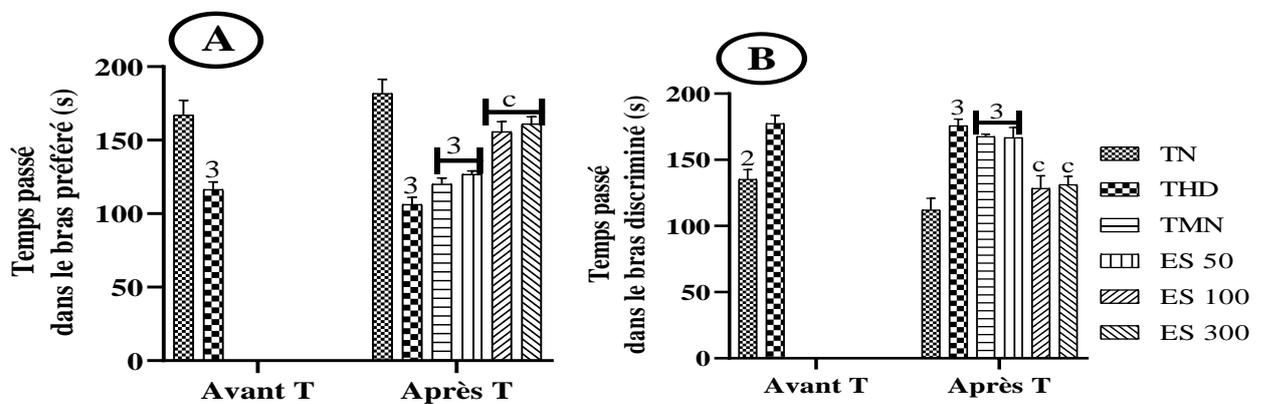


Figure 51 : Effets de *E. senegalensis* sur le temps passé dans le bras préféré (A) et discriminé (B) dans le labyrinthe en T.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; A : Temps passé dans le bras préféré, B : Temps passé dans le bras discriminé ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.3.6- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur temps d'exploration de l'ancien, du nouvel objet et l'indice de reconnaissance durant la phase de rétention

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le temps d'exploration de l'ancien et du nouvel objet, l'indice de reconnaissance durant la phase de rétention avant et après le traitement sont résumés dans la Figure 52.

Avant le traitement, il a été noté chez le témoin hypertendu diabétique (THD) en comparaison au témoin normal (TN), une augmentation significative du temps d'exploration de l'ancien objet de 41,62 % ($p < 0,001$) et une diminution significative du temps d'exploration du nouvel objet de 34,75 % ($p < 0,01$) et de l'indice de reconnaissance de 32,05 % ($p < 0,01$). Après le traitement, il a été observé chez le THD par rapport au TN une augmentation significative du temps d'exploration de l'ancien objet de 51,67 % ($p < 0,01$) et une diminution significative du temps d'exploration du nouvel objet de 51,39 % ($p < 0,001$) et de l'indice de reconnaissance de 46,22 % ($p < 0,001$). Le traitement à l'extrait de plante aux différentes doses a entraîné une diminution du temps d'exploration de l'ancien objet et une augmentation du temps d'exploration du nouvel objet et de l'indice de reconnaissance. Cette diminution était de l'ordre de 27,47 % ($p < 0,05$), de 32,69 % ($p < 0,01$) et de 31,32 % ($p < 0,01$) pour le temps d'exploration de l'ancien objet chez les groupes ES 50, ES 100 et ES 300 respectivement (Figure 52A). L'augmentation était de 62,86 % ($p < 0,05$), 85,14 % ($p < 0,01$), 62,86 % ($p < 0,05$) et de 62,86 % ($p < 0,05$) pour le temps d'exploration du nouvel objet respectivement (Figure 52B) ; de 62,50 % ($p < 0,05$), 92,36 % ($p < 0,001$), 63,28 % ($p < 0,01$) et de 54,34 % ($p < 0,05$) pour l'indice de reconnaissance respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 52C).

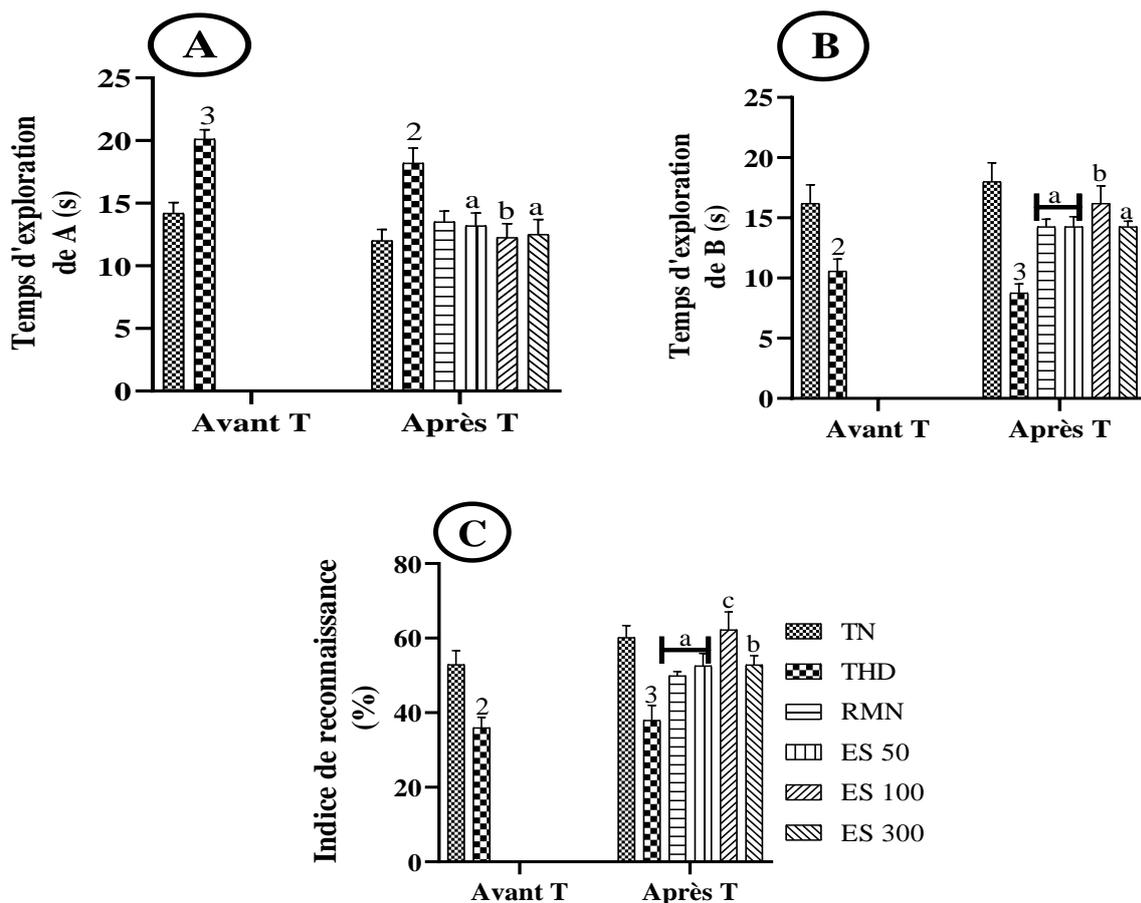


Figure 52 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le temps d'exploration de l'ancien (A) du nouvel objet (B) et l'indice de reconnaissance (C) durant la phase de rétention.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; n = 5 ; ² p < 0,01, ³ p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.3.7- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques marqueurs du métabolisme de la fonction cérébrale

Les effets de l'extrait aqueux du tronc de *E. senegalensis* sur le taux cérébral d'acétylcholine, d'acide gamma aminobutyrique (GABA), de sérotonine et sur l'activité de l'acétylcholinestérase, la GABA transaminase et la butyrylcholinestérase sont résumés dans la Figure 53.

Il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN), une diminution significative (p < 0,001) du taux d'acétylcholine de 60,79 %, de GABA

de 42,83 % et de sérotonine de 39,45 % ; il a été noté une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'activité de l'acétylcholinestérase de 73,40 %, de la GABA transaminase de 68,68 % et la butyrylcholinestérase de 92,93 %. L'administration de l'extrait de plante aux différentes doses ou du traitement associant la metformine et la nifédipine a montré en comparaison au THD, une augmentation significative du taux d'acétylcholine, d'acide gamma aminobutyrique (GABA), de sérotonine et une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase, la GABA transaminase et la butyrylcholinestérase. Cette augmentation était de l'ordre de 69,64 % ($p < 0,05$) de 68,02 % ($p < 0,05$) et de 91,09 % ($p < 0,05$) pour l'acétylcholine respectivement chez les animaux ayant reçus l'extrait aux différentes doses respectives (Figure 53A). Les valeurs de l'activité d'acétylcholinestérase étaient inférieures de 34,60 % ($p < 0,01$), 81,94 % ($p < 0,001$), 56,37 % ($p < 0,001$) et de 66,15 % ($p < 0,001$) respectivement dans le groupe ES 100, ES 300 et TMN (Figure 53B). Les valeurs du taux de GABA étaient supérieures de 33,33 % ($p < 0,01$) et de 80,70 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 100 et ES 300 respectivement (Figure 53C) ; l'activité de la GABA transaminase étaient inférieures de 37,49 % ($p < 0,001$) de 33,79 % ($p < 0,001$) et de 37,95 % ($p < 0,001$) et 37,83 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN respectivement (Figure 53D) ; de 36,34 % ($p < 0,01$), 37,48 % ($p < 0,01$), 35,19 % ($p < 0,01$) et de 26,26 % ($p < 0,05$) pour la butyrylcholinestérase respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 53E). Les valeurs du taux de sérotonine étaient supérieures de 70,57 % ($p < 0,01$) et de 95,80 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 100 et ES 300 par rapport au THD (Figure 53F).

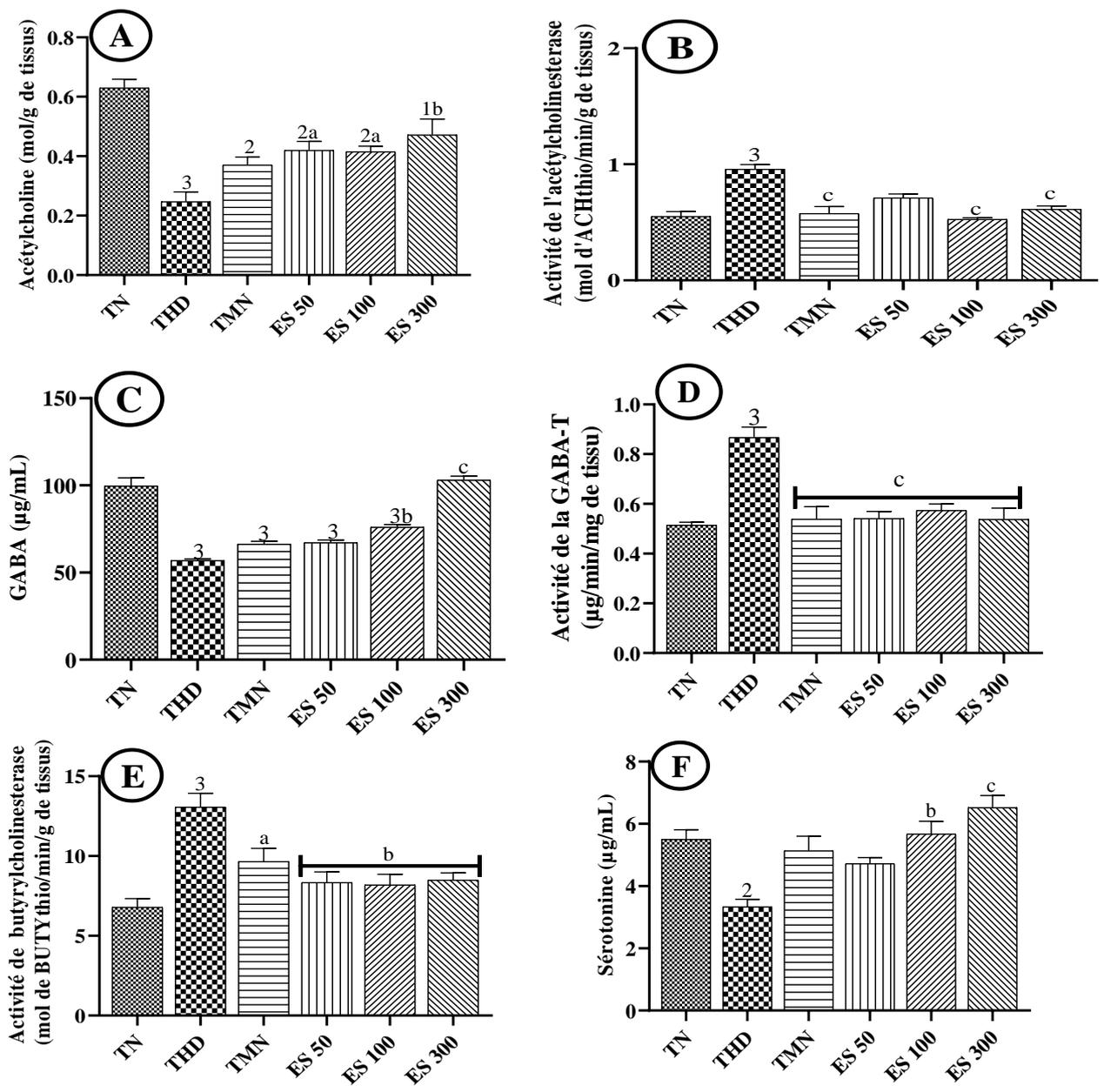


Figure 53 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux et activités de quelques marqueurs de la fonction cérébrale.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01 ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.3.8- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres du statut oxydant cérébral

La Figure 54 résume les effets de l'extrait aqueux de *E senegalensis* sur les taux tissulaires de glutathion réduit (GSH), de malondialdéhyde (MDA), de nitrites, de protéines et sur l'activité de la catalase et de la superoxyde dismutase (SOD) dans le cerveau.

Il a été noté chez le témoin hypertendu diabétique (THD) en comparaison au témoin normal (TN) une diminution significative du taux de GSH de 47,57 % ($p < 0,001$), de l'activité de la catalase de 39,90 % ($p < 0,001$) et de la SOD de 40,16 % ($p < 0,001$), une augmentation significative des taux de MDA de 95,14 % ($p < 0,001$), nitrites de 56,69 % ($p < 0,001$) et protéines de 31,48 % ($p < 0,01$). L'administration de l'extrait aux différentes doses ou la combinaison metformine et nifédipine a augmenté de manière significative les taux de GSH de 78,70 % ($p < 0,001$), 60,19 % ($p < 0,001$), 58,33 % ($p < 0,001$) et de 25,00 % ($p < 0,01$) pour le GSH dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 54A) ; le taux de MDA étaient bas de 39,88 % ($p < 0,001$), 40,93 % ($p < 0,001$), 48,04 % ($p < 0,001$) et de 40,93 % ($p < 0,001$) respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 54B). L'activité de la catalase était supérieure de 52,08 % ($p < 0,05$) de 66,06 % ($p < 0,001$) et de 69,72 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 respectivement (Figure 54D) et celle de la SOD de 53,82 % ($p < 0,001$), 65,12 % ($p < 0,001$), 50,50 % ($p < 0,001$) et de 59,47 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 50, ES 100 ES 300 et TMN (Figure 54C). Le taux de nitrites était inférieur de 22,70 % ($p < 0,05$), 27,75 % ($p < 0,05$), 31,46 % ($p < 0,01$) et de 33,48 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 54E). La quantité de protéines était inférieure de 27,98 % ($p < 0,001$) et de 19,81 % ($p < 0,05$) dans le groupe ES 300 et TMN (Figure 54F).

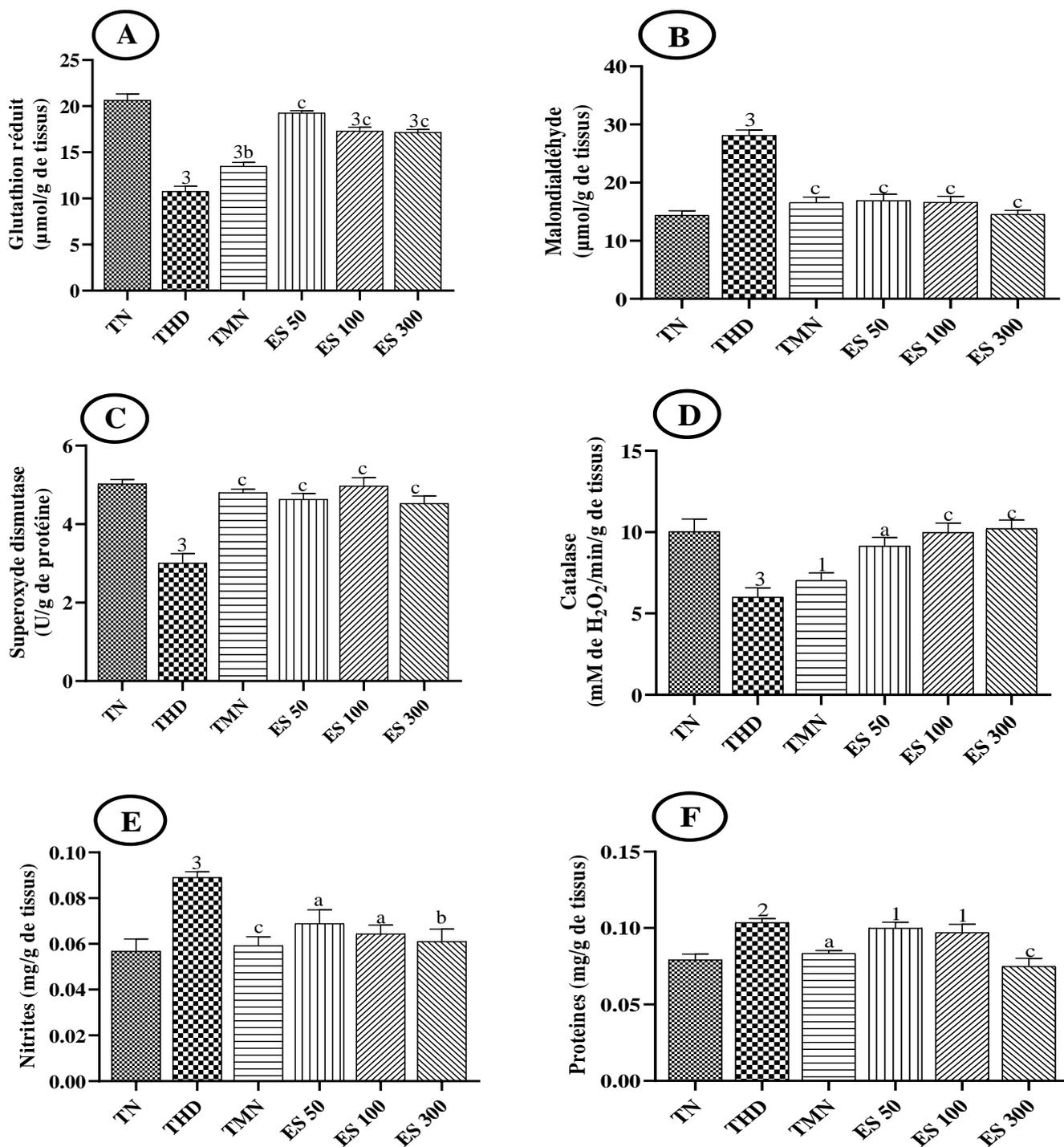


Figure 54 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le statut oxydant cérébral.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différences significatives par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$ ^c $p < 0,001$: différences significatives par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.3.9- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la structure du cortex et de l'hippocampe

La Figure 55 présente les effets *E. senegalensis* sur la structure du cortex cérébral et de l'hippocampe (gyrus denté, des régions CA1 et CA3).

Les résultats chez les rats normaux une structure normale du cortex et de l'hippocampe contrairement chez le témoin hypertendu diabétique (THD) où il est observé des noyaux pycnotiques au niveau du cortex associée aux noyaux hyperchromatiques avec chromatolyse, des noyaux hyperchromatiques sans chromatolyse et des nécroses d'oligodendrocytes au niveau hippocampique. L'extrait de plante tout comme le mélange metformine et nifédipine en comparaison au THD a protégé les neurones, limité la formation des noyaux hyperchromatiques et les nécroses d'oligodendrocytes dans l'hippocampe ainsi que la formation des noyaux pycnotiques au niveau cortical (Figure 55A).

S'agissant du nombre de neurone, il a été noté chez les rats témoins hypertendus diabétiques par rapport aux rats témoins normaux une diminution significative ($p < 0,001$) du nombre de neurones en CA1 de 30,93 % et en CA3 de 30,09 %. L'administration de l'extrait de *E. senegalensis* a entraîné une augmentation significative du nombre de neurones en CA1 de 32,84 % de 36,82 % et de 35,32 % en CA1 ; de 23,38 % ($p < 0,05$), 43,28 % ($p < 0,001$) et de 37,81 % ($p < 0,001$) en CA3 dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 (Figure 55B).

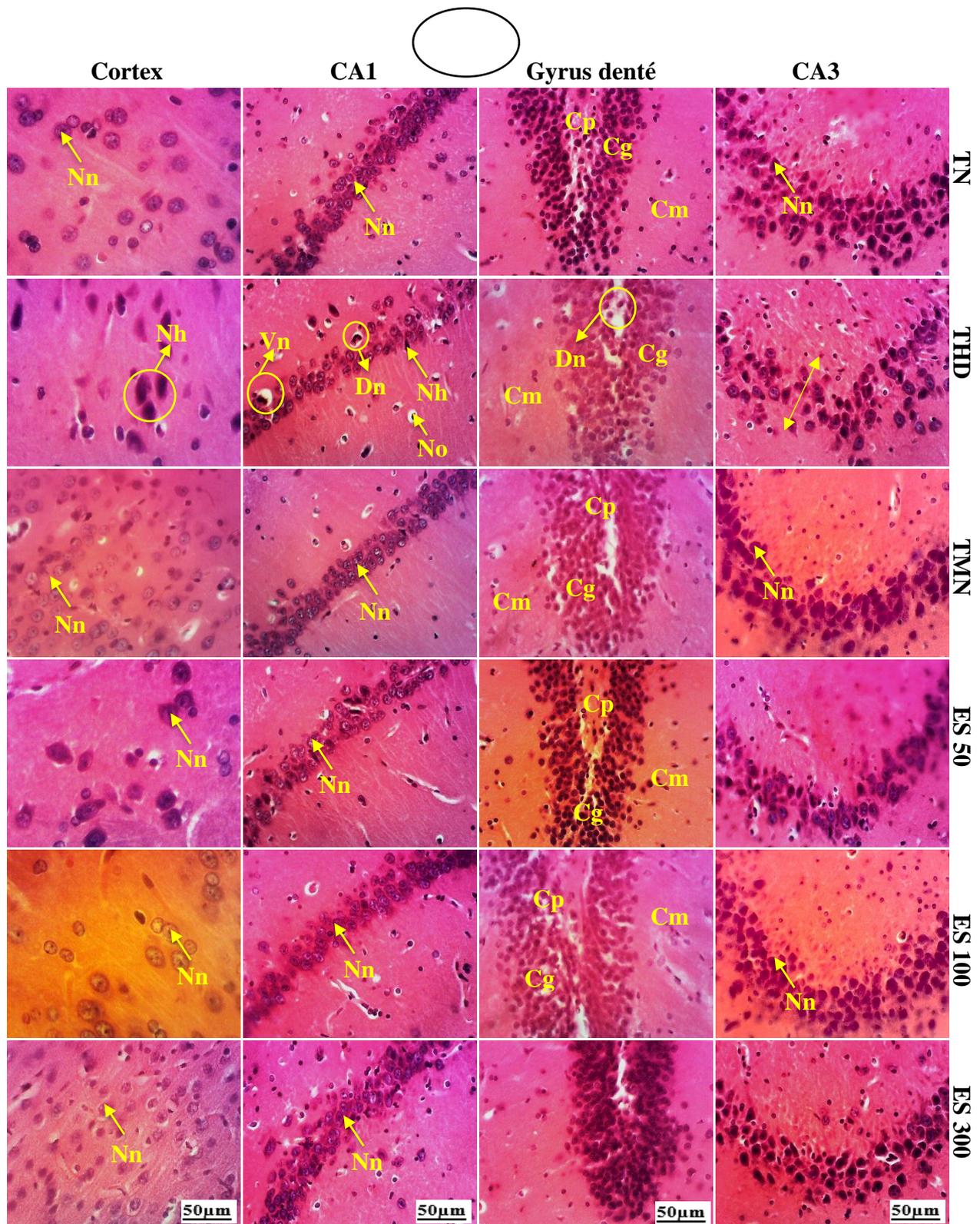


Figure 55 A : Effets de *E. senegalensis* sur la structure du cortex, de l'hippocampe (Hématoxyline-Eosine, 100X).

CA1 ; Nn = Neurone normal, Den = Désorganisation neuronale ; **CA3 :** Nn = Neurone normal, Nv = Neurone vacuolisé, Nd = Neurone dégénéré, Nh = Noyau hyperchromatique ; **Gyrus denté :** Cg = couche de cellule granuleuse, Cp = couche de cellules polymorphes, Cm = couche moléculaire ; Dn = Dégénérescence neuronale ; **Cortex ;** Nn = Neurone normal, Nh = noyau hyperchromatique, O = Oligodendrocyte, a = Astrocyte.

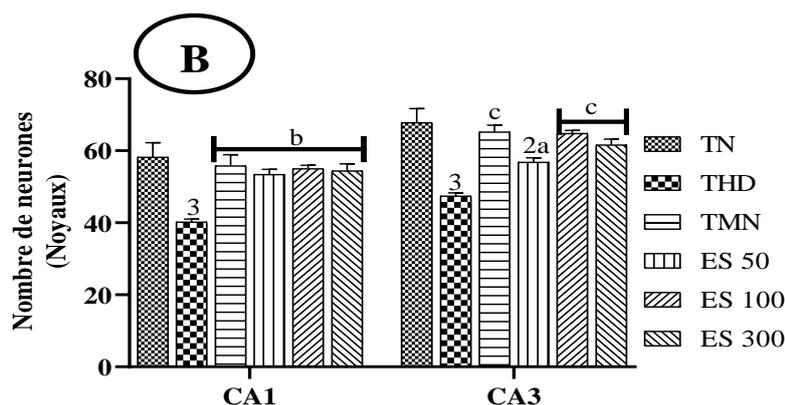


Figure 55 B : Effets de *E. senegalensis* sur le nombre de neurone en CA1 et CA3.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; $^2p < 0,01$; $^3p < 0,001$, différence significative par rapport au groupe témoin normal ; $^ap < 0,05$; $^bp < 0,01$; $^cp < 0,001$, différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.4- Activités de *E. senegalensis* sur quelques complications de la fonction de reproduction mâle

III.1.6.4.1- Effets de *Erythrina senegalensis* sur la force musculaire

La Figure 56 présente les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le test d'agrippement avant, et après le traitement.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique par rapport au témoin normal, une diminution significative ($p < 0.001$) du temps d'agrippement avant le traitement. Cette diminution était de l'ordre de 59,36 % (Figure 56A). A la fin du traitement, il a été observé une diminution significative ($p < 0.001$) du temps d'agrippement de 84,76 % chez le THD. L'extrait de plante ou la bithérapie associant la metformine et la nifédipine ou l'extrait de plante a augmenté significativement ($p < 0.001$) la force musculaire (Figure 56B).

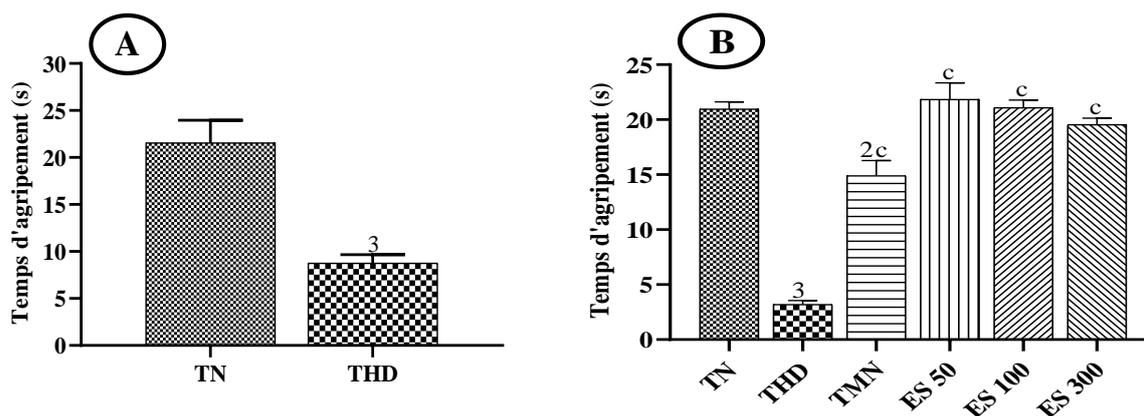


Figure 56 : Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur la force musculaire avant (A) et après le traitement (B).

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; $^2p < 0,01$, $^3 p < 0,001$: différences significatives par rapport au groupe témoin normal ; $^b p < 0,01$, $^c p < 0,001$: différences significatives par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.4.2- Effets de *E. senegalensis* sur quelques paramètres de motivation sexuel

La Figure 57 présente le temps de latence de monte (TLM), d'intromission (TLI) et d'éjaculation (TLE) des différents lots d'animaux avant et après le traitement à l'extrait aqueux de *E. senegalensis*.

Il a été observé, avant le traitement chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN) une augmentation significative ($p < 0.001$) du temps de latence de monte, d'intromission et d'éjaculation. L'administration de l'extrait de plante ou du traitement à base de metformine et de nifédipine a entraîné au bout de quatre semaines une diminution significative ($p < 0.001$) du temps de latence de monte, d'intromission et d'éjaculation par rapport au THD. Cette diminution a été de 43,55 %, 64,37 % et de 59,07 % pour le temps de latence de monte respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 (Figure 57A). Le temps de latence d'intromission a diminué de 44,24 %, 66,58 % et de 60,66 % respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 (Figure 57B). Il a été observé une diminution significative du temps de latence d'éjaculation de 42,56 %, 61,35 % et de 56,43 % respectivement dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 (Figure 57C). Le traitement associant la metformine et la nifédipine a également diminué de façon significative ($p < 0,001$) le TLM, TLI et le TLE.

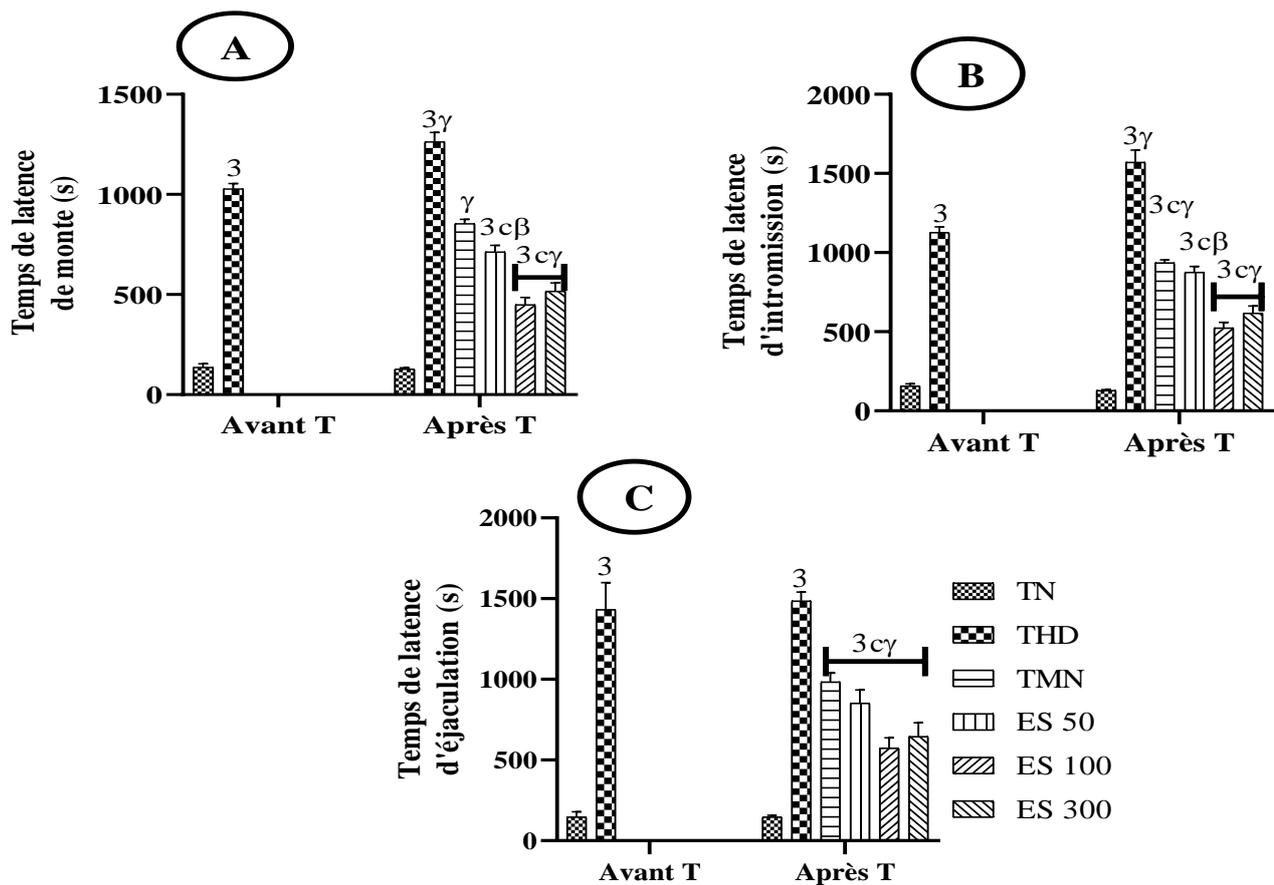


Figure 57 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres de motivation sexuel

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; ^β $p < 0,01$, ^γ $p < 0,001$: différences significatives par rapport à la valeur de départ du groupe témoin hypertendu diabétique ; **TLM, TLI, TLE** : Temps de latence de monte, intromission et éjaculation ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.4.3- Effets de *E. senegalensis* sur quelques paramètres de la performance sexuel

Les effets sur les fréquences de monte (FM), d'intromission (FI), d'éjaculation (FE) et d'érection pénienne (FEP) sont résumé dans la Figure 58.

Il a été observé avant le traitement, une diminution significative ($p < 0.001$) des fréquences de monte de 75,29 %, d'intromission de 95,64 %, d'éjaculation de 87,93 % et d'érection pénienne de 87,31 % chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN). A la fin du traitement il a été noté chez le groupe THD en comparaison

au lot TN, une diminution significative ($p < 0.001$) des FM de 79,65 %, FI de 93,42 %, FE de 86,36 % et FEP de 94,77 %. Le traitement à l'extrait aux doses respectives ou à base de metformine et nifédipine a entraîné par rapport au THD une augmentation significative ($p < 0,001$) des FM, FI, FE et FEP dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300. En comparaison à la valeur avant le traitement, il est noté une augmentation significative ($p < 0,001$) de la FM, FI, FE et FEP dans le groupe (Figure 58A, 58B, 58C, 58D).

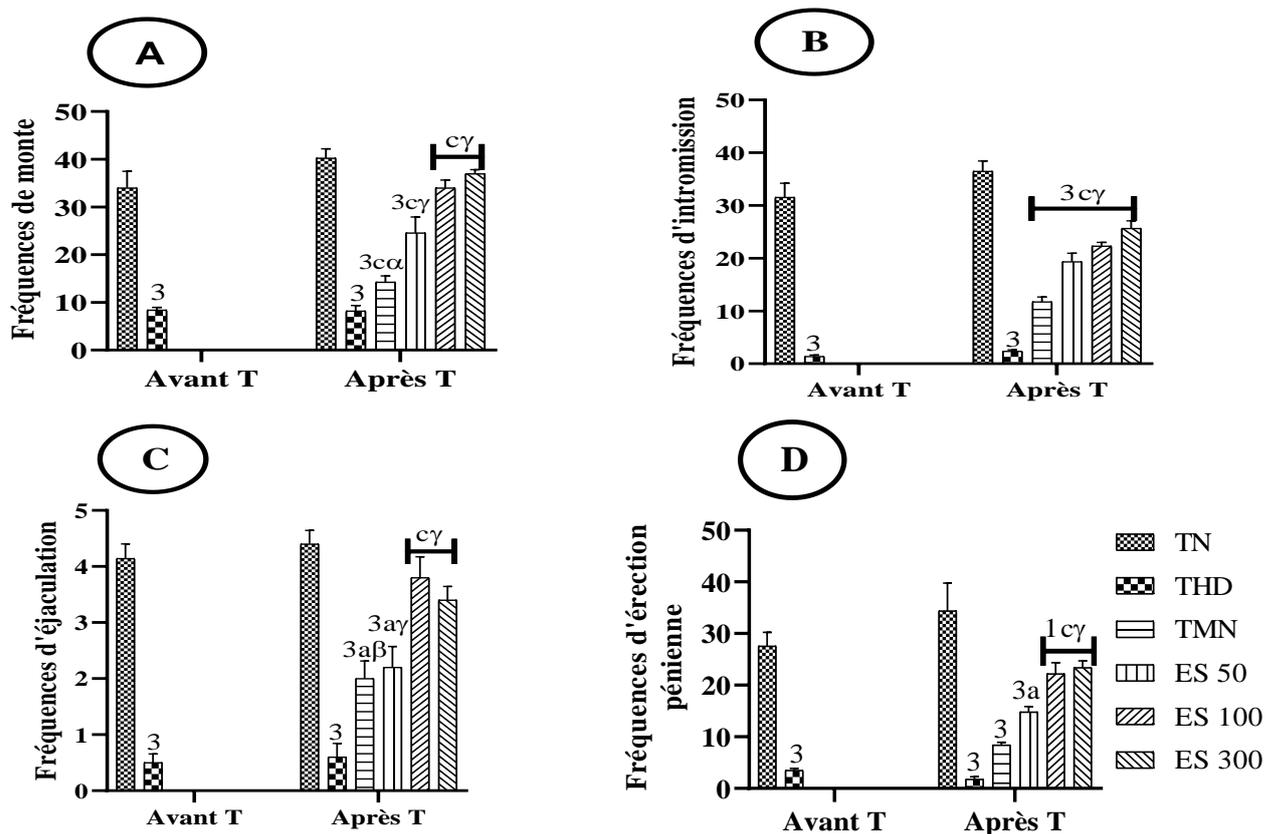


Figure 58 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres de performance sexuel

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; ^α $p < 0,05$, ^β $p < 0,01$, ^γ $p < 0,001$: différences significatives par rapport à la valeur de départ du groupe témoin hypertendu diabétique ; **FM, FI, FE, FEP** : Fréquence de monte, intromission, éjaculation, érection pénienne (Penile licking), **IMC** : Intervalle moyen de copulation, **IE** : Index d'érection, **RI** : Ratio d'intromission, **EC** : Efficacité copulatoire ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.4.4- Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur le poids relatif de quelques organes de la fonction de reproduction mâle

Le Tableau LI présente les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le poids relatif des testicules, de l'épididyme, de la vésicule séminale, la prostate, du pénis et du muscle élévateur.

Il a été observé chez le groupe témoin hypertendu diabétique (THD) en comparaison au groupe témoin normal (TN) une diminution significative ($p < 0,001$) du poids relatif des testicules de 29,25 %, de l'épididyme de 35,98 %, de la vésicule séminale de 42,80 %, du pénis de 42,01 % et du muscle élévateur de 42,27 %. L'administration de l'extrait aux différentes doses ou du traitement combinant la metformine et la nifédipine a entraîné une augmentation significative ($p < 0,01$) et ($p < 0,05$) du poids relatif des testicules chez des animaux ES 50 et ES 100 respectivement ; 39,78 % ($p < 0,001$), 50,37 % ($p < 0,001$), 46,72 % ($p < 0,001$) et de 45,98 % ($p < 0,001$) pour l'épididyme dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN respectivement. Le poids relatif de la vésicule séminale était supérieur de 96,99 % ($p < 0,001$) de 49,25 % ($p < 0,05$) et de 72,93 % ($p < 0,001$) dans le groupe ES 50, ES 100 et ES 300 ; de 32,65 %, 37,76 %, 38,78 % et de 33,67 % pour le pénis dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN respectivement. L'extrait à la dose de 100 mg/kg a augmenté le poids relatif du muscle élévateur de 58,93 % ($p < 0,01$).

Tableau LI : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le poids relatif de quelques organes androgène-dépendant

	TN	THD	TMN	ES 50	ES 100	ES 300
Testicules (%)	1,470±0,040	1,070±0,030 ³	1,000±0,030 ³	1,250±0,050 ^{2b}	1,210±0,030 ^{3a}	1,170±0,030
Epididymes (%)	0,430±0,010	0,270±0,010 ³	0,400±0,010 ^{3c}	0,380±0,020 ^{3c}	0,410±0,010 ^{3c}	0,400±0,010 ^{3c}
Vésicules séminales (%)	0,470±0,030	0,270±0,020 ³	0,310±0,040 ²	0,520±0,020 ^c	0,400±0,030 ^a	0,460±0,020 ^c
Prostate (%)	0,150±0,010	0,170±0,010	0,160±0,010	0,140±0,010	0,180±0,020	0,130±0,010
Pénis (%)	0,169±0,002	0,098±0,004 ³	0,131±0,011 ^{2a}	0,130±0,006 ^{2a}	0,135±0,005 ^{1b}	0,114±0,008 ^{1b}
Muscle élévateur (%)	0,390±0,020	0,220±0,010 ³	0,230±0,020 ²	0,230±0,010 ³	0,360±0,040 ^b	0,310±0,030

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,001 : différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.4.5- Effets de *Erythrina senegalensis* sur quelques paramètres du spermogramme

Les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur quelques paramètres spermatiques (numération, viabilité, et mobilité), après le traitement, sont résumés dans la Figure 59.

Les résultats montrent une diminution significative ($p < 0,001$) de la numération, de la viabilité et de la mobilité des spermatozoïdes chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN). Cette diminution était de l'ordre de 52,1 %, de 28,89 % et de 73,32 % respectivement. Une augmentation significative ($p < 0,001$) du nombre de spermatozoïdes dans chez les animaux ayant reçus l'extrait aux différentes doses comparativement au groupe THD a été observée, cette augmentation était de 1,03 fois ($p < 0,001$), de 90,14 % ($p < 0,001$) et de 1,29 fois respectivement chez les groupes ES 50, ES 100 et ES 300 (Figure 59A).

De même, il a été noté une augmentation significative ($p < 0,001$) du nombre de spermatozoïdes viables dans les groupes ayant reçus l'extrait aux doses 50, 100, et 300 mg/kg comparativement au groupe THD. Cette augmentation était de l'ordre de 43,20 %, de 24,65 % et de 14,20 % respectivement (Figure 59B).

La mobilité des spermatozoïdes des animaux ayant reçu l'extrait de plante ou l'association metformine et la nifédipine a significativement augmenté ($p < 0,001$) par rapport à celle du groupe THD. Cette augmentation a été de 2,24 fois, 2,73 fois, 2,59 fois et de 2,01 fois supérieures dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 59C).

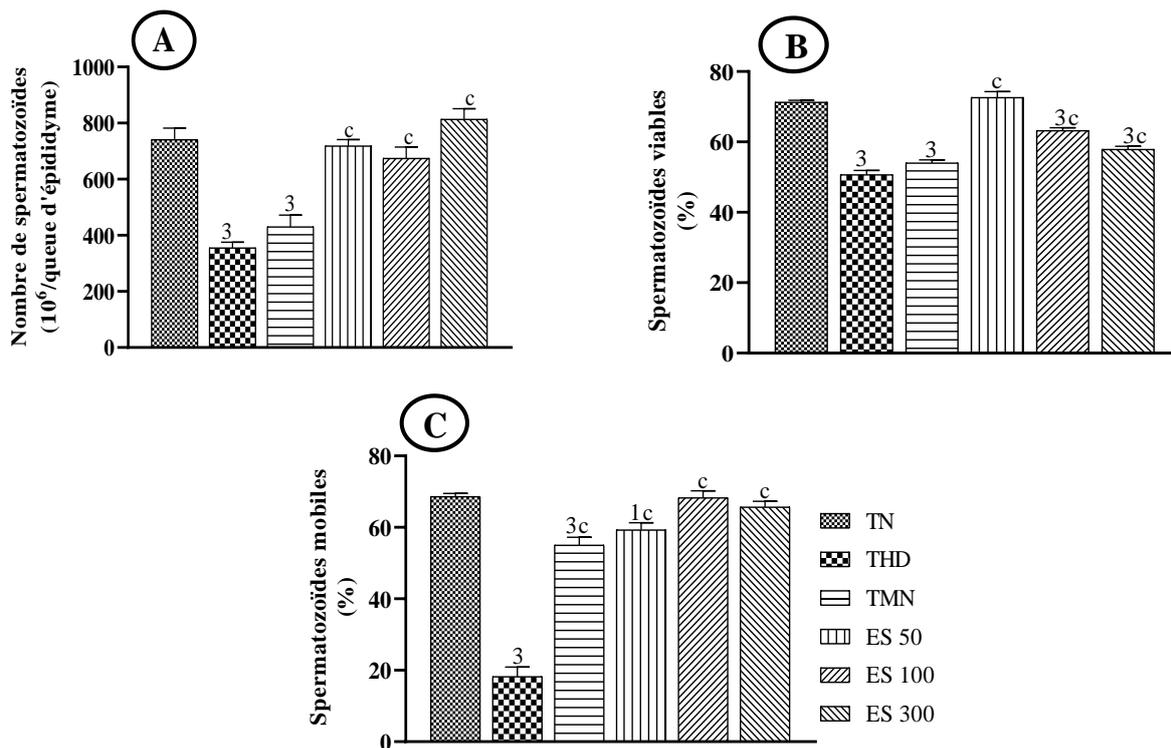


Figure 59 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la numération (A), la viabilité (B) et la mobilité des spermatozoïdes (C).

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; n = 5 ; ¹ p < 0,01, ³ p < 0,001: différences significatives par rapport au groupe témoin normal ; ^c p < 0,001 : différences significatives par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.4.6- Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur le taux sérique de testostérone, de fructose vésiculaire et de cholestérol testiculaire

Le Tableau LII présente les effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur les concentrations sériques de testostérone, de fructose vésiculaire et de cholestérol testiculaire.

Les résultats montrent chez le témoin hypertendu diabétique (THD) par rapport au témoin normal (TN) une diminution significative (p < 0,001) de la quantité de testostérone sérique de 70,98 %, du fructose vésiculaire de 64,46 % et du cholestérol testiculaire de 65,53 %. L'administration de l'extrait de plante ou de la bithérapie associant la metformine et la nifédipine a entraîné par rapport aux THD une augmentation significative de ces paramètres. Cette augmentation était de 88,51 % (p < 0,05), 2,29 fois et de 1,99 fois pour la testostérone sérique chez les animaux des groupes ES 50, ES 100 et ES 300 respectivement ; de 1,33 fois,

1,28 fois, 1,02 fois et de 96,12 % ($p < 0,05$) pour le fructose vésiculaire respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Les valeurs du cholestérol testiculaire étaient supérieures de 1,63 fois ($p < 0,001$) et de 1,22 fois ($p < 0,001$) dans le groupe ES 100 et ES 300 respectivement.

Tableau LII : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur le taux sérique de testostérone, de fructose vésiculaire et de cholestérol testiculaire

	TeS (ng/mL)	FrV (mmoL/g de tissus)	CTTe (mg/g de tissus)
TN	5,10±0,22	7,26±0,59	0,47±0,05
THD	1,48±0,17 ³	2,58±0,24 ³	0,16±0,02 ³
TMN	2,54±0,22 ³	5,06±0,09 ^{1a}	0,25±0,02 ³
ES 50	2,79±0,29 ^{3a}	6,00±0,44 ^c	0,27±0,02 ³
ES 100	4,87±0,28 ^c	5,88±0,74 ^b	0,43±0,02 ^c
ES 300	4,43±0,44 ^c	5,22±0,66 ^b	0,36±0,02 ^c

Chaque valeur représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **TeS** : Testostérone sérique, **FrV** : Fructose vésiculaire, **CTTe** : Cholestérol testiculaire ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.4.7- Effets de l'extrait de *Erythrina senegalensis* sur quelques paramètres du statut oxydant sur quelques organes androgène-dépendant

La Figure 60 résume les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les taux tissulaires de glutathion réduit (GSH), de malondialdéhyde (MDA), de nitrites, de protéines et sur l'activité de la catalase et de la superoxyde dismutase (SOD) dans le testicule, l'épididyme, la vésicule séminale et la prostate.

Les résultats montrent une diminution significative des taux de GSH dans le testicule de 52,89 % ($p < 0,001$), épididyme de 53,84 % ($p < 0,001$), vésicule séminale de 56,26 % ($p < 0,01$) et dans la prostate de 41,77 % ($p < 0,001$) chez le témoin hypertendu diabétique (THD) en comparaison au témoin normal (TN). L'administration de l'extrait de plante ou du

traitement à base de metformine et nifédipine a augmenté de façon significative les concentrations de GSH. Cette augmentation était de 61,43 % ($p < 0,05$), 85,35 % ($p < 0,001$) et de 100,30 % ($p < 0,001$) dans le testicule dans le groupe ES 100, ES 300 et TMN respectivement. Les valeurs étaient supérieures de 99,12 % ($p < 0,001$), 1,23 fois ($p < 0,001$), 1,18 fois ($p < 0,001$) et de 81,58 % ($p < 0,01$) dans l'épididyme respectivement ; de 1,41 fois ($p < 0,001$), 1,02 fois ($p < 0,05$), 94,40 % ($p < 0,05$) et de 1,07 fois ($p < 0,01$) pour la vésicule séminale respectivement ; de 56,96 % ($p < 0,001$), 36,71 % ($p < 0,05$), 73,00 % ($p < 0,001$), de 37,97 % ($p < 0,01$) et de 1,07 fois ($p < 0,01$) pour la prostate respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN (Figure 60A).

Il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique par rapport au témoin normal une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux testiculaire de 71,75 %, épидидymaire de 51,11 %, séminale de 76,31 % et prostatique de 70,86 % de MDA. L'extrait de plante aux différentes doses ou le traitement à base de metformine et nifédipine a entraîné une diminution significative des taux de MDA par rapport au témoin hypertendu diabétique (Figure 60B).

En comparaison au témoin normal, il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique une diminution significative de l'activité de la SOD dans le testicule de 57,35 %, épидидyme de 69,35 %, vésicule séminale de 64,15 % et dans la prostate de 38,04 %. L'administration de l'extrait aqueux aux différentes doses ou du traitement combinant la metformine et la nifédipine a augmenté de manière significative l'activité de la SOD. Cette augmentation était de l'ordre de 1,06 fois ($p < 0,05$) et de 1,32 fois ($p < 0,01$) pour le testicule chez les groupes ayant reçus l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 300 mg/kg ; de 3,46 fois ($p < 0,001$), 2,63 fois ($p < 0,01$), 2,92 fois ($p < 0,01$) et de 2,88 fois ($p < 0,01$) pour l'épididyme respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Les valeurs de l'activité de la SOD étaient de 1,68 fois ($p < 0,01$), 1,50 fois ($p < 0,01$) et de 1,42 fois ($p < 0,05$) pour la vésicule séminale chez les groupes ayant reçus l'extrait aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg (Figure 60C).

L'activité de la catalase a diminué de manière significative chez le THD par rapport au TN. Cette diminution était de 58,80 % ($p < 0,001$) de 54,48 % ($p < 0,01$) de 58,21 % ($p < 0,001$) et de 71,46 % ($p < 0,001$) respectivement. Le traitement à l'extrait de plante ou à l'associant la metformine et la nifédipine a entraîné en comparaison au THD une augmentation significative de l'activité de la catalase. Cette augmentation était de l'ordre de 81,31 % ($p < 0,01$) de 1,74 fois ($p < 0,001$) et de 1,27 fois ($p < 0,001$) pour le testicule dans le groupe ayant reçus l'extrait aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg ; de l'ordre de 1,06 fois chez le groupe ayant reçu

l'extrait à la dose de 100 mg/kg ; de 1,09 fois ($p < 0,01$), 1,15 fois ($p < 0,01$), 1,17 fois ($p < 0,01$) et de 82,20 % ($p < 0,05$) pour la vésicule séminale respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Les valeurs étaient supérieures de 1,32 fois ($p < 0,001$), 1,78 fois ($p < 0,001$), 1,53 fois ($p < 0,001$) et de 2,04 fois ($p < 0,001$) pour la prostate respectivement (Figure 60D).

Il a également été observé une diminution significative des taux tissulaires de nitrites dans le testicule de 66,88 % ($p < 0,001$), épididyme de 62,01 % ($p < 0,001$), vésicule séminale de 68,54 % ($p < 0,001$), la prostate de 66,18 % ($p < 0,001$) et le pénis de 43,13 % ($p < 0,01$) chez le THD en comparaison de ceux du TN. Le traitement à l'extrait aux différentes doses de *E. senegalensis* ou à base de metformine et nifédipine a induit une augmentation significative des concentrations de nitrites par rapport au groupe THD. Cette augmentation était de 36,06 % ($p < 0,05$), 1,13 fois ($p < 0,001$) et de 53,74 % ($p < 0,001$) pour le testicule respectivement dans le groupe ES 50, ES 300 et TMN, de 29,15 % ($p < 0,01$), 50,06 % ($p < 0,001$), 27,92 % ($p < 0,01$) et de 41,45 % ($p < 0,001$) pour l'épididyme respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN ; de 26,07 % ($p < 0,05$), 1,20 fois ($p < 0,001$), 1,61 fois ($p < 0,001$) et de 89,29 % ($p < 0,001$) pour la vésicule séminale respectivement dans le groupe ES 50, ES 100, ES 300 et TMN. Les valeurs étaient supérieures de 61,54 % ($p < 0,001$), 1,24 fois ($p < 0,001$), 1,48 fois ($p < 0,001$) et de 1,19 fois ($p < 0,001$) pour la prostate respectivement ; de 56,47 % ($p < 0,01$) pour le pénis chez les groupes ayant reçus l'extrait de plante à 300 mg/kg (Figure 60E).

Le taux des protéines a diminué chez les animaux hypertendus diabétiques par rapport aux animaux normaux cette diminution était de 76,95 % ($p < 0,001$) de 48,01 % ($p < 0,01$) de 39,26 % ($p < 0,001$) et 58,88 % ($p < 0,01$) respectivement. L'extrait aux différentes doses ou le traitement à base de metformine et nifédipine a augmenté de façon significative le taux de protéines. Cette augmentation a été de 2,59 fois ($p < 0,01$) et de 2,99 fois ($p < 0,001$) pour le testicule chez les groupes ayant reçus l'extrait de plante aux doses respectives de 100 et 300 mg/kg ; de 54,15 % ($p < 0,01$) et de 41,05 % ($p < 0,05$) pour la vésicule séminale chez les groupes ayant reçus l'extrait de plante aux doses respectives de 50 et 100 mg/kg. Ces valeurs étaient supérieures de 1,45 fois, 1,33 fois et de 95,58 % pour la prostate respectivement dans le groupe ES 100, ES 300 et TMN (Figure 60F).

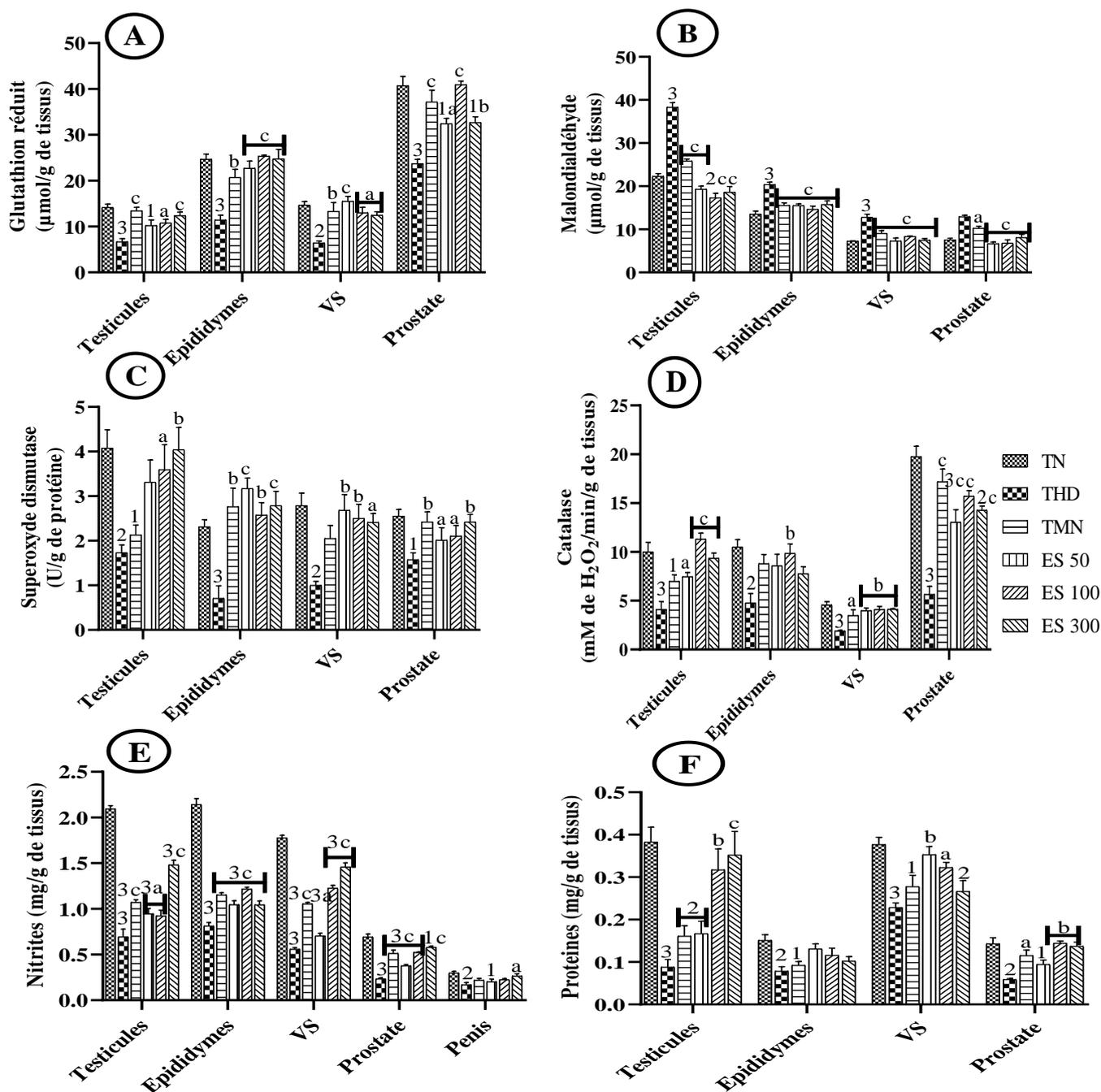


Figure 60 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur statut oxydant de quelques androgène-dépendants.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin hypertendu diabétique ; **A** : glutathion réduit, **B** : Malondialdéhyde, **C** : Superoxyde dismutase, **D** : Catalase, **E** : Nitrites, **F** : Protéines ; **TN** : rats Témoins normaux, **THD** : Témoins hypertendus diabétiques, **TMN** : Témoins hypertendus diabétiques recevant la metformine et la nifédipine aux doses respectives de 200 et 10 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : rats hypertendus diabétiques recevant l'extrait de *E. senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et de 300 mg/kg.

III.1.6.4.8- Effets de *E. senegalensis* sur la structure de quelques organes de la fonction de reproduction mâle

La Figure 61 La figure ci-dessous montre les effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur la structure du testicule, de l'épididyme, de la vésicule séminale et de la prostate chez les animaux hypertendus diabétiques.

Il a été observé chez le témoin hypertendu diabétique, une diminution de la densité des spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifère et dans l'épididyme. On note également, une diminution des sécrétions aussi bien dans la vésicule séminale que dans la prostate, en comparaison au groupe témoin normal où il est noté une densification des spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifères et épидидymaires et une augmentation des sécrétions éosinophiles. L'extrait de plante aux différentes doses ou le traitement à base de metformine et nifédipine comparativement au groupe THD a amélioré les altérations structurales chez ces différents organes.

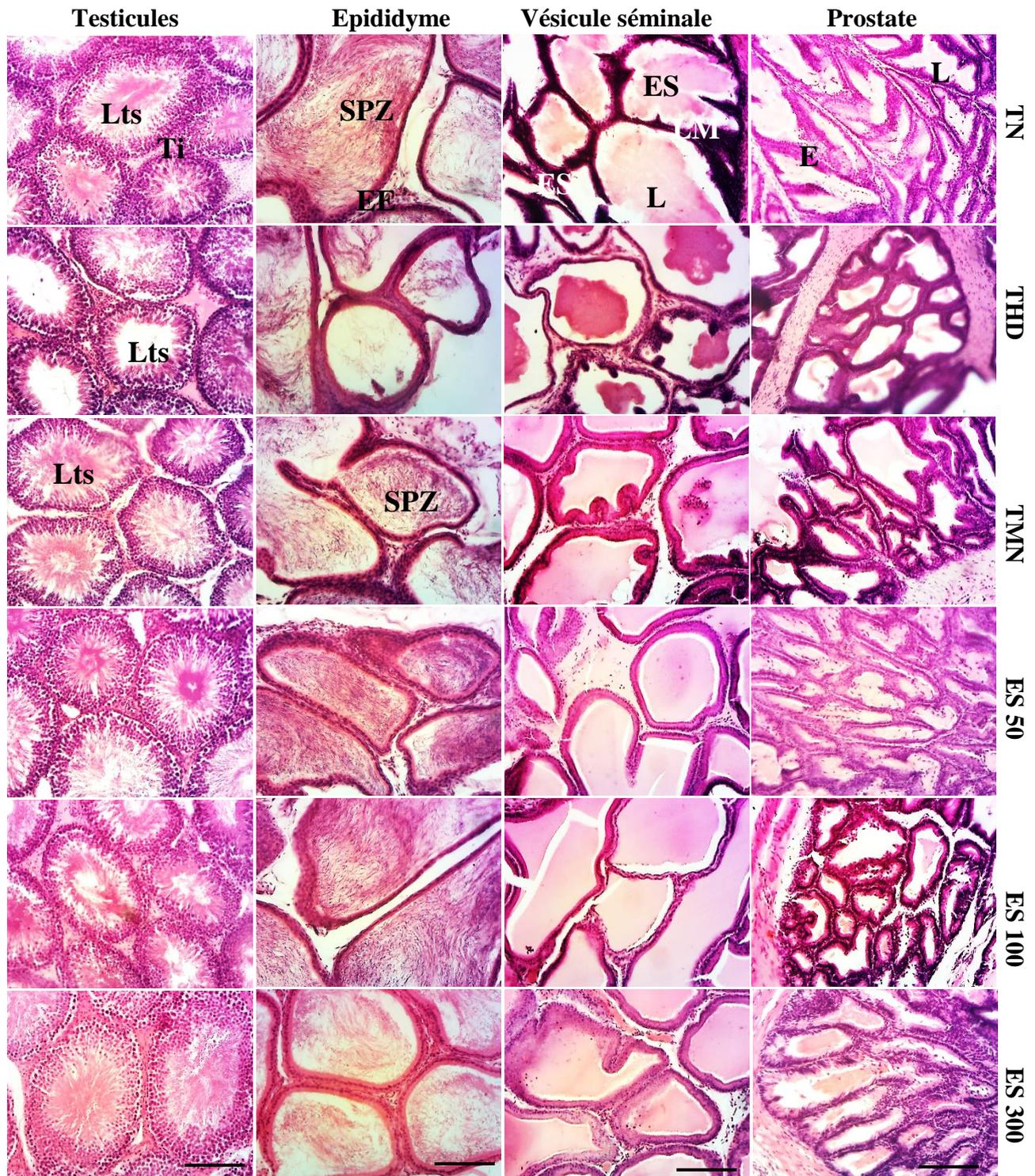


Figure 61 : Effets de *E. senegalensis* sur l'ultrastructure du testicule, de l'épididyme, de la vésicule séminales et la prostate (Hématoxyline-Eosine, 100X).

Testicule : Ti : tissu interstitiel, Lts : Lumiere du tube seminifere ; **Epididyme :** SPZ : Spermatozoïde, EE : Epithelium de l'épididyme ; **Vesicule seminale :** LM : Lamina muscularis, L : Lumiere, ES : Epithelium seminal ; **Prostate :** L : Lumiere, E : Epithelium, TN : Témoin normal, THD : Témoin hypertendu diabétique, TMN : Témoin positif, ES 50, ES 100 et ES 300 : Animaux recevant l'extrait aqueux aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg.

III.1.7.2- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur les tests d'hyperglycémie provoquée

III.1.7.2.1- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'hyperglycémie provoquée par glucose

La Figure 63 présente les effets du glibenclamide et de l'extrait de *E. senegalensis* sur la glycémie des rats après une surcharge orale de glucose (A) et la charge sérique de glucose évaluée par l'aire sous la courbe (AUC) (B).

Trente minutes (30 minutes) après l'administration du glucose, une augmentation significative de la glycémie (pic hyperglycémique) a été notée par rapport aux valeurs de base des différents groupes. Cette augmentation plus d'une fois supérieure chez les groupes ayant reçu respectivement de l'eau distillée, l'extrait aux différentes doses (50, 100 et 300 mg/kg) et le glibenclamide (5 mg/kg). Au pic hyperglycémique, il a été observé une diminution significative de la glycémie de l'ordre de 9,04 % ($p < 0,05$), de 10,73 % ($p < 0,01$) et de 8,47 % ($p < 0,05$) dans les groupes ayant reçus initialement l'extrait aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg par rapport au groupe ayant reçu de l'eau distillée. Deux heures (120 minutes) après ingestion du glucose, il a été observé une diminution significative de la glycémie de de 10,00 % (ES 50), de 11,67 % (ES 100) et de 15,00 % (Gli 5) par rapport au groupe ayant reçu de l'eau distillée. Après 180 minutes, les résultats montrent une diminution significative de la glycémie dans les groupes ayant reçu l'extrait de plante aux doses de 50 et de 100 mg/kg ou le glibenclamide par rapport au groupe ayant reçu de l'eau distillée. Cette diminution était de l'ordre de 21,87 % (ES 50), de 22,80 % (ES 100) et de 14,70 % (Gli 5) (Figure 63A). Il a été observé par rapport au groupe ayant reçu de l'eau distillée, une diminution significative ($P < 0,001$) de la charge de glucose sérique (AUC). Cette diminution était de l'ordre de 10,61 % ; de 13,02 %, de 8,16 % et de 11,02 % pour les lots ayant reçus et l'extrait aux différentes doses ou le glibenclamide respectivement (Figure 63B).

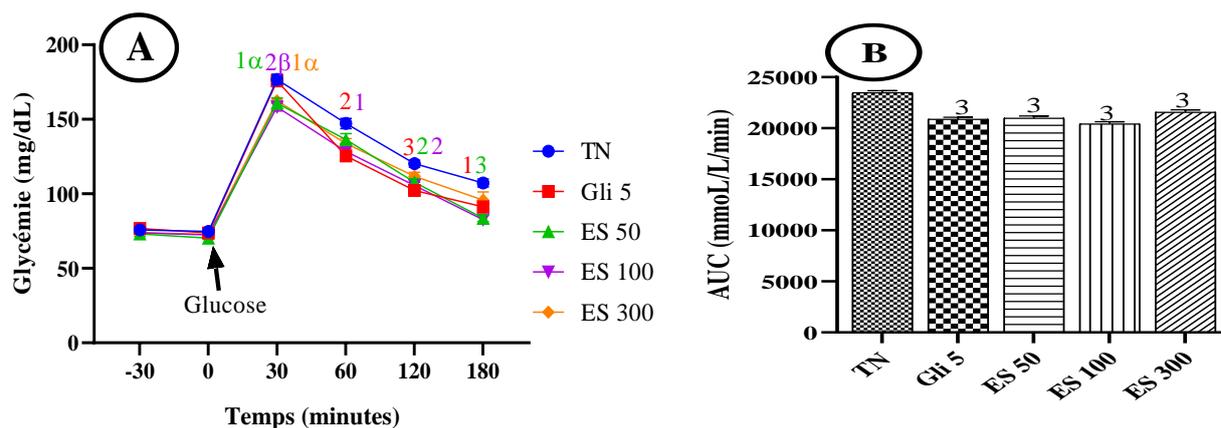


Figure 63 : Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale au glucose (A) et l'aire sous la courbe (B) correspondante.

Chaque point ou barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe témoin normal ; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,001$: différence significative par rapport au lot ayant reçu le glibenclamide ; **TN** : groupe témoin normal ayant reçus de l'eau distillée, **Gli 5** : groupe ayant reçu le glibenclamide à la dose de 5 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : groupes ayant l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg.

III.1.7.2.2- - Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'hyperglycémie provoquée par le maltose

Les effets de l'extrait de *E. senegalensis* et de l'acarbose sur la glycémie après une surcharge orale de maltose sont présentés dans la Figure 64. Par rapport aux valeurs glycémiques de base, il a été noté dans tous les groupes, une augmentation significative de la glycémie (pic d'hyperglycémie) 30 minutes après administration du maltose. L'augmentation était de l'ordre de 88,41 %, 43,51 %, 62,06 %, 58,15 % et de 74,81 % respectivement dans les groupes ayant reçus de l'eau distillée (ED), l'acarbose (AC 400) et l'extrait de plante aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg. Une inhibition du pic hyperglycémique par l'extrait et l'acarbose par rapport au groupe ED 30 minutes après administration du maltose. Les valeurs étaient inférieures de 17,31 %, 16,67 %, 12,82 % et de 19,23 %, respectivement pour les groupes ES 50, ES 100, ES 300 et AC 400. Le pic hyperglycémique est suivi dans tous les groupes par une baisse progressive de la glycémie. Cette baisse était plus importante chez les animaux recevant l'extrait ou l'acarbose à partir de la première heure. Les valeurs de la glycémie observées par rapport au groupe ayant reçu l'eau distillée, étaient significativement inférieure ($P < 0,001$) de 21,01 %, 30,42 %, 25,80 % et de 17,65 %, pour les groupes ayant reçus l'extrait de plante aux différentes doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg ou l'acarbose 120 minutes après l'administration du maltose. (Figure 64A). Il a été observé par rapport au groupe ayant

reçu de l'eau distillée une diminution significative ($p < 0,001$) de la charge sérique de glucose dans les groupes ayant reçu l'extrait de plante et l'acarbose. Cette diminution était de l'ordre de 18,10 % de 16,81 %, de 23,89 % et de 18,23 % pour les lots ayant reçus l'acarbose et l'extrait de plante aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg (Figure 64B).

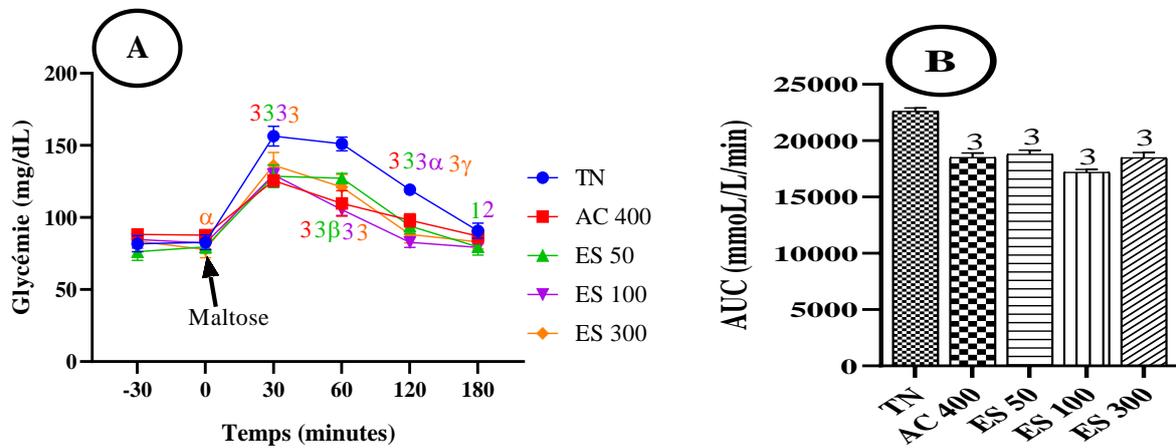


Figure 64 : Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale au maltose (A) et l'aire sous la courbe (B) correspondante.

Chaque point et barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$, $^1p < 0,05$, $^2p < 0,01$, $^3p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe ayant reçu l'eau distillée ; $^ap < 0,05$, $^bp < 0,01$, $^cp < 0,001$: différence significative par rapport au groupe ayant reçu l'acarbose ; **TN** : groupe ayant reçus l'eau distillée, **AC 400** : groupe ayant reçu l'acarbose à la dose de 400 mg/kg, **ES 50, 100 et 300** : groupes ayant l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg.

III.1.7.2.3- - Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'hyperglycémie provoquée par l'amidon

La Figure 65 montre les effets de l'extrait de l'acarbose et de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'hyperglycémie provoquée par l'amidon.

Par rapport aux valeurs glycémiques de base, 30 minutes après administration de l'amidon, il a été noté une augmentation significative ($p < 0,001$) de la glycémie (pic d'hyperglycémie) dans tous les groupes. Cette augmentation était de l'ordre de 100,53 %, de 41,39 %, de 49,10 % de 40,79 % et de 53,74 % respectivement dans les groupes ayant reçus l'eau distillée, l'acarbose et l'extrait de plante aux différentes doses. L'administration d'amidon précuit aux différents groupes 30 minutes après celle de l'acarbose et de l'extrait de *E. senegalensis* (ES 50, ES 100 et ES 300) a montré chez les groupes correspondants une réduction significative du pic d'hyperglycémie par rapport au groupe prétraité à l'eau distillée. Cette réduction était de l'ordre de 27,15 % ($p < 0,001$), de 23,18 % ($p < 0,01$), de 29,14 %

($p < 0,001$) et de 23,84 % ($p < 0,01$) respectivement. Dès la première heure (60 minutes) par exemple, les valeurs de glycémies étaient inférieures de 26,62 % ($p < 0,001$), de 17,99 % ($p < 0,01$), de 25,18 % ($p < 0,001$), et de 32,02 % ($p < 0,001$) respectivement pour groupe AC 400, ES 50, ES 100 et ES 300 par rapport au groupe eau distillée (Figure 65A). Une diminution significative de la charge sérique de glucose de l'ordre de 16,46 % ($p < 0,01$), de 21,10 % ($p < 0,001$), de 18,08 % ($p < 0,001$) et de 16,95 % ($p < 0,001$) pour les groupes ayant reçu du l'acarbose et l'extrait aux doses respectivement de 50, 100 et 300 mg/kg ou l'acarbose par rapport témoin normal (Figure 65B).

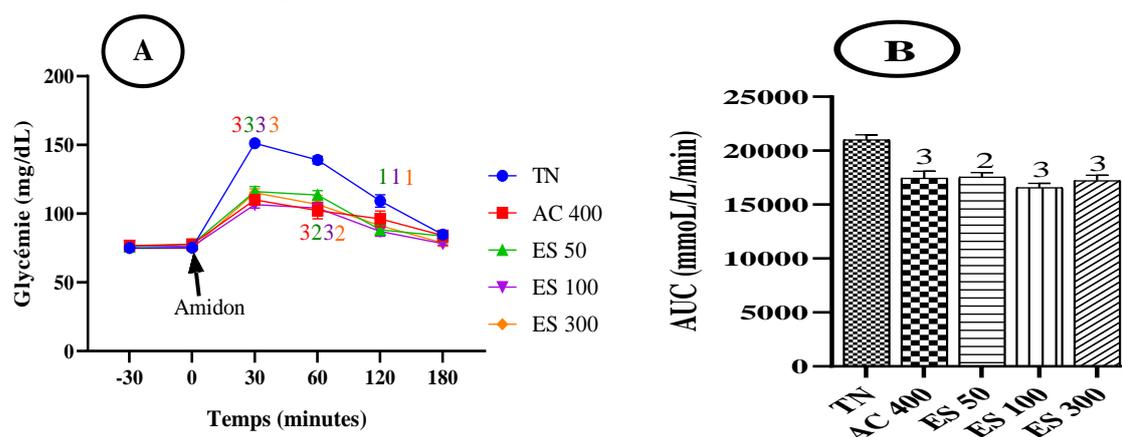


Figure 65 : Effets de l'extrait de *Erythrina senegalensis* sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale à l'amidon (A) et l'aire sous la courbe (B) correspondante.

Chaque point et barre représente la moyenne \pm ESM ; $n = 5$; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe ayant reçu de l'eau distillée ; ED : groupe ayant reçus l'eau distillée, AC 400 : groupe ayant reçu l'acarbose à la dose de 400 mg/kg, ES 50, 100 et 300 : groupes ayant l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* aux doses respectives de 50, 100 et 300 mg/kg.

III.1.7.3- Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur les activités de l' α -amylase et α -glucosidase *in vitro*

Les effets de l'extrait aqueux de *E. Senegalensis* sur l'activité de l' α -amylase et α -glucosidase sont présentés dans le Tableau LIII.

Il a été observé une inhibition dépendante des concentrations de l'activité de ces enzymes. Le pourcentage d'inhibition le plus élevé de l'extrait observé sur l' α -amylase et l' α -glucosidase a été à 1000 $\mu\text{g/mL}$. Les valeurs de CI_{50} étaient de $158,20 \pm 0,76 \mu\text{g/mL}$ avec *E. senegalensis* contre $117,20 \pm 0,77 \mu\text{g/mL}$ avec l'acarbose pour l'inhibition de l' α -amylase tandis que pour l' α -glucosidase, les CI_{50} étaient $64.50 \pm 1.81 \mu\text{g/mL}$ contre $53,10 \pm 1,27 \mu\text{g/mL}$.

Tableau LIII : Effets de *E. Senegalensis* sur les activités α -amylase et α -glucosidase *in vitro*

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Inhibition de l' α -amylase (%)		Inhibition de l' α -glucosidase (%)	
	<i>E. Senegalensis</i>	Acarbose	<i>E. Senegalensis</i>	Acarbose
1000	81,79 \pm 0,96	90,50 \pm 0,33	75,39 \pm 0,83	80,84 \pm 0,99
500	66,04 \pm 0,55	72,70 \pm 0,33	71,41 \pm 0,79	74,20 \pm 0,91
250	58,72 \pm 0,64	61,58 \pm 0,37	66,97 \pm 0,51	70,11 \pm 0,88
125	46,60 \pm 0,77	47,79 \pm 0,33	64,58 \pm 0,44	63,75 \pm 0,74
62,50	33,57 \pm 0,91	43,40 \pm 0,75	34,24 \pm 0,67	42,97 \pm 0,89
IC₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	158,20\pm0,76²	117,20\pm0,77	64,50\pm1,81²	53,10\pm1,27

Chaque valeur représente la moyenne \pm ESM ; n=3. ^bP < 0,01 indique la différence significative par rapport au contrôle traité à l'acarbose (p < 0,01).

III.1.7.4- Effets de l'extrait de *Erythrina senegalensis* sur la chélation du glucose

Le Tableau LIV montre la capacité de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* et de l'acarbose à fixer les molécules de glucose *in vitro* dans des environnements normoglycémique (5 mM), hyperglycémique postprandial (10 mM), diabétique (20 mM), hyperglycémique chronique (50 mM) et saturé en glucose (100 mM). En présence de l'extrait aqueux de *E. senegalensis*, les résultats montrent une réduction de la concentration de glucose. Les pourcentages de fixation du glucose par l'extrait quittaient de 20,38 % dans un environnement normoglycémique jusqu'à plus 49 % dans les environnements d'hyperglycémie chronique (50 et 100 mM). A 100 mM les pourcentages de chélation de l'extrait et de l'acarbose sont presque équivalents.

Tableau LIV : Effets de *E. senegalensis* sur la chélation du glucose

	Concentrations de glucose (mM)				
	5	10	20	50	100
ES (%)	20,38 \pm 0,13	30,60 \pm 0,11	32,58 \pm 0,57	49,43 \pm 0,05	49,70 \pm 0,06
Acarbose (%)	47,79 \pm 0,69	37,83 \pm 1,98	47,65 \pm 0,47	57,08 \pm 0,72	49,78 \pm 0,08

Chaque valeur représente le pourcentage de glucose lié, exprimé en moyenne \pm SEM ; n=3.

III.1.7.5-- Effets de *Erythrina senegalensis* sur la capacité d'absorption du glucose par la levure

L'absorption du glucose par la levure de bière traitée avec *E. senegalensis* à différentes concentrations (250-2000 µg/mL) est présentée dans le Tableau LV.

L'extrait de *E. senegalensis* a montré une activité dépendante de la concentration. Par exemple, la capacité d'absorption du glucose avec 250 µg/mL de *E. senegalensis* était d'environ 40 % (à 5mg/mL de glucose) et atteignait presque 72 % lorsque la concentration maximale de glucose 50 mg/mL). Cela signifie qu'en augmentant la concentration de glucose, *E. Senegalensis* augmente la capacité de la levure à absorber le glucose. Par rapport à la concentration normoglycémique (5 mM), il a été une augmentation significative de l'absorption de 21,85% ($p < 0,05$), de 35,98 % ($p < 0,01$) et de 48,25% ($p < 0,001$) pour l'extrait à 250 µg/mL aux concentrations de glucose de 10, 25 et 50 mM respectivement. L'extrait (500 µg/mL) a augmenté de façon significative l'absorption du glucose de 13,44 % ($p < 0,05$), de 40,53 % ($p < 0,001$) et de 41,69 % ($p < 0,001$) pour des concentrations de glucose de 10, 25 et 50 mM. À 10 mM de glucose, l'extrait aux concentrations de 750, 1000 et 2000 µg/mL et la metformine à 500 µg/mL n'ont montré aucune différence significative par rapport à 5 mM. Cependant, pour des concentrations de glucose de 25 et 50 mM, il y a eu une augmentation significative ($p < 0, 001$) de l'absorption du glucose, respectivement de l'ordre de 31,52 % et de 41,31 % pour l'extrait à 750 µg/mL ; de 20,80 % et de 26,01 % pour l'extrait à 1000 µg/mL ; de 19,23 % et de 22,17 % pour l'extrait à 2000 µg/mL et 12,56 % et 14,31 % pour la metformine à 500 µg/mL.

Tableau LV : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur l'absorption du glucose par les cellules de levure

	Concentrations de glucose (mM)			
	5	10	25	50
ES 250 µg/mL	48,41±2,72 ³	58,99±1,81 ^{3α}	65,83±2,78 ^{3β}	71,77±0,80 ^{3γ}
ES 500 µg/mL	53,56±2,27 ³	60,76±1,03 ^{3α}	75,27±0,37 ^{3γ}	75,89±1,32 ^{3γ}
ES 750 µg/mL	61,80±2,31 ³	64,17±2,75 ³	81,28±1,69 ^{2γ}	87,33±1,33 ^{2γ}
ES 1000 µg/mL	71,09±2,10 ³	68,05±2,01 ²	85,88±0,94 ^γ	89,58±0,78 ^γ
ES 2000 µg/mL	76,45±1,68 ¹	76,67±0,60	91,15±0,74 ^γ	93,40±0,59 ^γ
Metf 500 µg/mL	82,17±0,61	80,41±0,86	92,49±0,35 ^γ	93,93±0,40 ^γ

Chaque valeur représente le pourcentage d'absorption de glucose par la levure de bière exprimé en moyenne ±SEM ; n=5. ¹p < 0,05, ²p < 0,01, ³p < 0,001 indique une différence significative par rapport à la metformine, ^αp < 0,05, ^βp < 0,01, ^γp < 0,001 indique une différence significative par rapport à la concentration glycémique normale (5 mM).

III.1.7.6- Effets de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis* sur la glycation de l'hémoglobine

L'exposition de l'hémoglobine sur une période de 72 heures à des concentrations variables de glucose (5 mg/mL, 10 mg/mL et 20 mg/mL) a montré une diminution du taux de l'hémoglobine (Figure 66A). L'incubation de l'extrait de plante (30 µg/mL) en présence d'hémoglobine a montré une inhibition significative de la glycation de l'hémoglobine sur les 72 heures. L'acarbose a montré un taux d'hémoglobine élevé après 48 et 72 heures (Figure 66B).

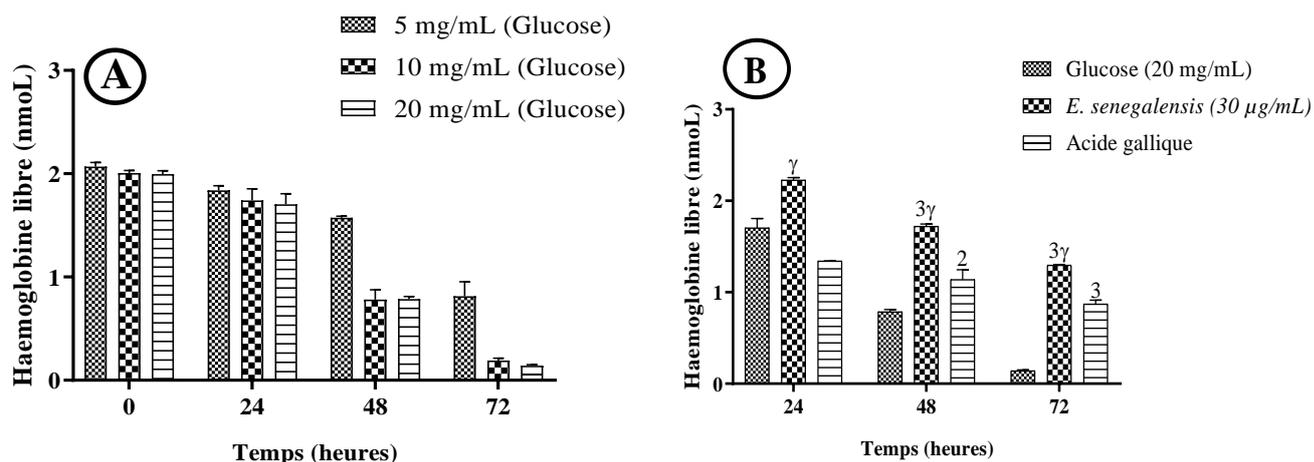


Figure 66 : Effets de l'extrait de *E. senegalensis* sur la glycation de l'hémoglobine.

Chaque barre représente la quantité d'hémoglobine libre, $n=3$; $^2p < 0,01$, $^3p < 0,001$ indique une différence significative par rapport au glucose à 20 mg/kg, $^{\gamma}p < 0,001$ indique une différence significative par rapport à l'acide gallique.

III.1.7.7- Effets de *E. senegalensis* sur la dénaturation de l'albumine et l'inhibition des protéinases

L'activité de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la dénaturation de l'albumine et l'activité protéinase est présentée dans le Tableau LVI.

Il a été observé que l'extrait aqueux de *E. senegalensis* entraîne une inhibition significative de la dénaturation de l'albumine. Cette inhibition dose-réponse a atteint un maximum de $73,44 \pm 0,35$ % avec l'extrait (1000 µg/mL). Le diclofénac sodium a montré une inhibition maximale à $82,59 \pm 0,30$ % à la concentration de 1000 µg/mL. La même activité a été observée pour l'inhibition des protéinases, avec un effet dépendant de la concentration pour des pourcentages d'inhibition allant de $19,84 \pm 0,22$ % à $77,06 \pm 0,42$ % avec l'extrait (1000 µg/mL). Le diclofénac sodium a montré le maximum d'inhibition de $91,30 \pm 0,59$ % à 1000 µg/mL.

Tableau LVI : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la dénaturation de l'albumine et l'inhibition des protéases

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Inhibition de la dénaturation Albumine (%)		Inhibition de l'activité des Protéase (%)	
	<i>E. Senegalensis</i>	Diclofenac	<i>E. Senegalensis</i>	Diclofenac
1000	73,44 \pm 0,35	82,59 \pm 0,30	77,06 \pm 0,42	91,30 \pm 0,59
500	64,66 \pm 0,79	70,70 \pm 0,30	62,12 \pm 0,30	87,85 \pm 0,25
250	53,12 \pm 0,22	58,83 \pm 0,35	45,11 \pm 0,50	78,56 \pm 0,40
125	38,59 \pm 0,32	50,03 \pm 0,32	28,04 \pm 0,20	61,95 \pm 0,68
62,50	22,81 \pm 0,47	39,97 \pm 0,47	19,85 \pm 0,22	43,18 \pm 0,95
CI₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	119,50	79,46	175,40	74,01

Chaque valeur représente le pourcentage d'inhibition, exprimée en moyenne \pm SEM ; n=5.

III.1.7.8-Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la production du monoxyde d'azote par les macrophages

La Figure 67 montre les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la production du monoxyde d'azote (NO) par les macrophages du rat en absence et en présence de la levure de bière (*Saccharomyces Cerevisiae*). En absence de *Saccharomyces Cerevisiae*, il est noté aucune différence significative de la concentration du NO entre le témoin et l'extrait de plante aux différentes concentrations (Figure 67A). En présence de *Saccharomyces Cerevisiae*, il a été observé une diminution de la production du NO par les macrophages dans les tubes contenant l'extrait aux différentes concentrations par rapport aux tubes témoins. Cette diminution était de l'ordre de 74,03 % ($p < 0,001$), de 51,66 % ($p < 0,01$), de 48,62 % ($p < 0,01$) et de 41,99 % ($p < 0,01$) respectivement pour des concentrations de 0,1 ; 1 ; 10 et 100 $\mu\text{g/mL}$ (Figure 67B).

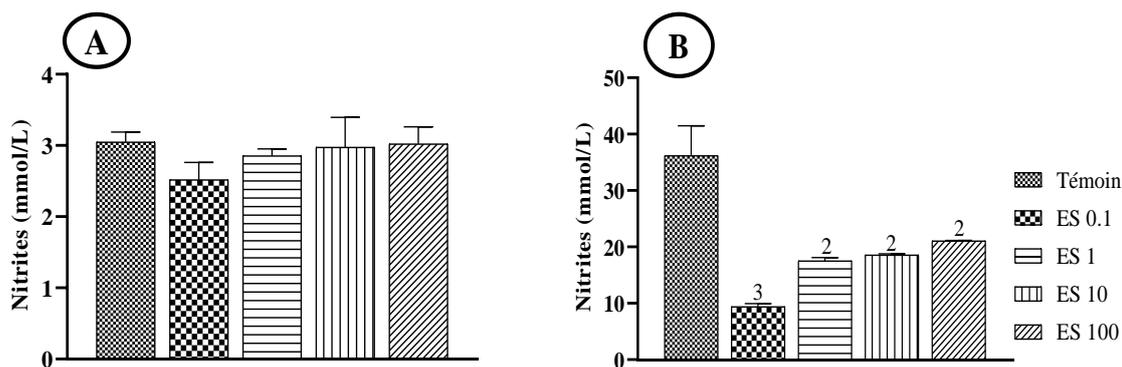


Figure 67 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la production du monoxyde d'azote par les macrophages. En absence de la levure (A) et en présence de la levure (B).

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; $n=3$; $^2p < 0,01$, $^3p < 0,001$ indique une augmentation significative par rapport aux tubes témoins. ES 0,1 ; 1 ; 10 et 100 : indique l'extrait de *E. senegalensis* aux concentrations de 0,1 ; 1 ; 10 et 100 $\mu\text{g/mL}$.

III.1.7.9- Phytochimie et activité oxydante de l'extrait de *E. senegalensis*

III.1.7.9.1- Phytochimie qualitative de l'extrait de *E. senegalensis*

Les résultats du screening phytochimique quantitative de l'extrait aqueux des écorces de *E. senegalensis* sont présentés dans le Tableau LVII. Il en ressort que l'extrait contient des alcaloïdes, flavonoïdes, saponines, tanins, triterpènes, stéroïdes, polyphénols, et anthraquinones. Les glucosides et anthocyanines étaient absents.

Tableau LVII : Phytochimie qualitative de l'extrait aqueux de *E. senegalensis*

Composés	<i>E. senegalensis</i>
Alcaloïdes	+
Flavonoïdes	+
Saponines	+
Tanins	+
Triterpènes	+
Glycosides	-
Stéroïdes	+
Anthocyanines	-
Polyphénol	+
Anthraquinones	+

Présent (+) ; Absent (-)

III.1.7.9.2- LC/MS de l'extrait aqueux de *E. senegalensis*

Le chromatogramme de pic de base représentatif sont présentés sur la Figure 68 (A et B) et le Tableau LVIII indiquant que les conditions HPLC utilisées ont permis une bonne séparation et identification d'un grand pourcentage de composés. Les composés étaient reconnaissables à leurs spectres UV caractéristiques, qui ont été identifiés sur la base des données HPLC-DAD-HRESI-MS. L'analyse du chromatogramme a relevé la présence dans l'extrait de *E. senegalensis* de plusieurs composés non identifiés mais aussi des composés déjà identifiés parmi lesquels le warangalone, le 6,8- diprenylgenistein, l'erythrisenegalone, la senegalensin, l'Alpinumisoflavone l'erysenegalensein D, N, O, E.

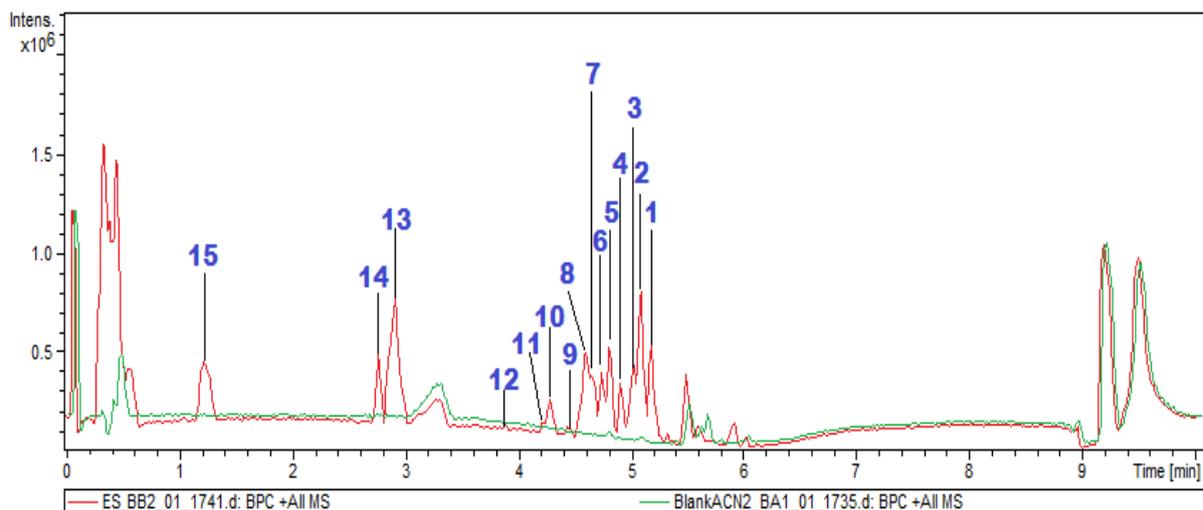


Figure 68A : Chromatogramme des composés de *E Senegalensis* par HPLC/MS

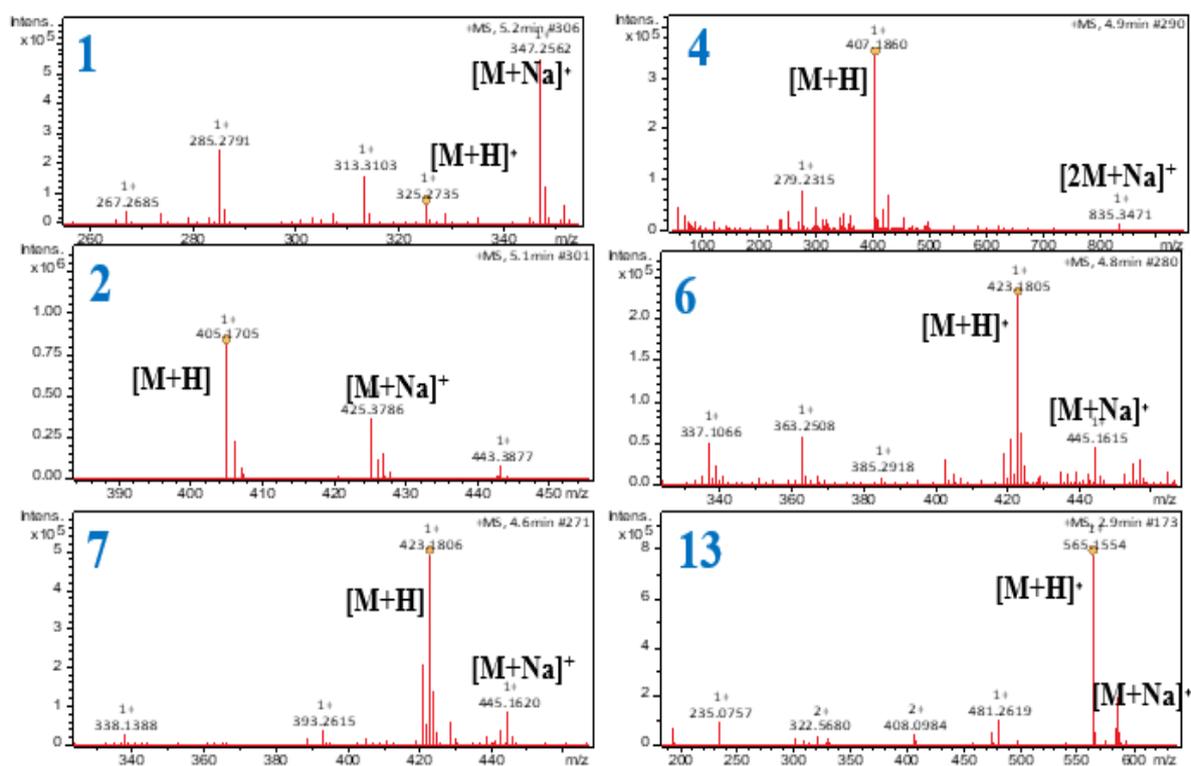


Figure 68B : Spectres de masse de quelques composés de *E. senegalensis*.

[M+H] : Masse du composé identifié associée l'atome d'hydrogène ; [M+Na] : Masse du composé identifié associée l'atome du sodium.

Tableau LVIII : Principaux signaux présentés dans les spectres HPLC/MS des composés détectés dans *E. senegalensis*

N°	Tr (min)	[M+H] ⁺		Formules brutes	Noms des composés
		Exp.	Calc.		
01	5,2	325,2735	325,2733	C ₂₀ H ₃₆ O ₃	NI
02	5,1	405,1697	405,1697	C ₂₅ H ₂₄ O ₅	Warangalone
03	5	407,1853	407,1853	C ₂₅ H ₂₆ O ₅	6,8-diprenylgenistein
04	4,9	407,1852			Erythrisenegalone
05	4,8	423,1795	423,1802	C ₂₅ H ₂₇ O ₆	8- prenylluteone
06	4,8	423,1797			Auriculatin
07	4,6	423,1801			Senegalensin
08	4,7	337,1069	337,1071	C ₂₀ H ₁₇ O ₅	Derrone/ Alpinumisoflavone
09	4,4	439,1745	439,1751	C ₂₅ H ₂₇ O ₇	Erysenegalensein D
10	4,3	439,1741			Erysenegalensein N
11	4,2	439,1747			Erysenegalensein O
12	3,8	439,1736			Erysenegalensein E
13	2,9	565,1542	565,1552	C ₂₆ H ₂₉ O ₁₄	NI
14	2,8	595,1648	595,1657	C ₂₇ H ₃₁ O ₁₅	NI
15	1,2	405,0984	405,0969	C ₂₃ H ₁₇ O ₇	NI

NI : Non Identifié ; **Tr** : Temps de rétention ; **M** : Masse ; **Exp** : Expérimentale ; **Calc** : Calculé
[M+H] : Masse du composé identifié associée l'atome d'hydrogène.

III.1.7.9.3- Phytochimie quantitative de l'extrait de *E. senegalensis*

Le Tableau LIX montre la composition en fibres de l'extrait de *E. senegalensis*. Les résultats montrent une teneur de 2,50 % de fibres dans 1 mg/mL d'extrait aqueux de *E. senegalensis*.

Tableau LIX : Teneur en fibres de l'extrait aqueux de *Erythrina senegalensis*

	Quantité (%)
Fibres brutes	2,50±0,06

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM. ; n=3.

Les taux de polyphénols, flavonoïdes et la concentration d'extrait pouvant chélater les ions Fe²⁺ sont présentés dans le tableau LX. Les résultats montrent que l'extrait aqueux de *E. senegalensis* contient des concentrations en polyphénols totaux de l'ordre de 654,55±19,50 mg/g Eq catéchine, en flavonoïdes de l'ordre de 261,11±0,67 mg/g Eq quercétine et la concentration de 287,71 mg/g Eq catéchine capable de piéger le radical Fe²⁺ dans une concentration de 1 mg/mL d'extrait.

Tableau LX : Taux en composé phénoliques, flavonoïdes et concentration de composés pouvant piéger le radical Fe²⁺

Concentration	Polyphénols Totaux	Flavonoïdes Totaux	Pouvoir réducteur
	mg/g Equivalent Catéchine	mg/g Equivalent Quercertine	mg/g Equivalent Catéchine
1 mg/mL	632,96±5,61	261,11±0,70	287,71±1,30

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM. ; n=5.

III.1.7.9.4- Activités antioxydante de *E. senegalensis* sur le piégeage des radicaux ABTS et DPPH

La concentration inhibitrice (CI₅₀) de l'extrait pour les radicaux ABTS et DPPH est représentée dans le Tableau LXI. Les résultats montrent une CI₅₀ de l'extrait de *E. senegalensis* de 35,49 et de 68,00 µg/mL respectivement pour les radicaux ABTS et DPPH. Pour l'acide gallique, les CI₅₀ étaient de 37,13 µg/mL pour radical ABTS et 4,83 µg/mL pour le radical DPPH.

Tableau LXI : Activités antioxydante de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* avec les radicaux ABTS et DPPH

	concentration Inhibitrice (CI ₅₀)	
	ABTS	DPPH
<i>E. senegalensis</i> (µg/mL)	35,49±0,01	68,00±0,26
Galic Acid (µg/mL)	37,13±0,03	4,83±0,79

Les résultats sont exprimés en moyenne ± S.E.M. ; n=5 ; CI₅₀ : Concentration inhibitrice 50.

III.1.7.9.5- Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la viabilité et la production de testostérone *in vitro* par les cellules de Leydig des rats normaux

La Figure 69 présente les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la viabilité et la production de testostérone *in vitro* par les cellules de Leydig.

Les résultats montrent une chute des viabilités de 100 % à 77,03 %. En comparaison au groupe témoin normal, la viabilité des cellules interstitielles (cellule de Leydig) a diminué de manière significative. Cette diminution était de l'ordre de 11,60 % ($p < 0,05$) et de 23,00 % ($p < 0,001$) respectivement pour les concentrations de 100 et 1000 µg/mL. Par rapport aux tubes contenant l'hormone chorionique gonadotrope (Hcg) 50 µg/kg, la viabilité des cellules interstitielles dans les puits contenant l'extrait aqueux de *E. senegalensis* aux concentrations de 100 et 1000 µg/mL a diminué de 9,24 % ($p < 0,05$) et de 20,94 % ($p < 0,001$) respectivement (Figure 69A). En incubant les cellules de Leydig dans leur milieu de culture, en présence de l'Hcg ainsi que l'extrait aux concentrations de 10, 100 et 1000 µg/mL il a été noté par rapport aux tubes témoins normaux une augmentation significative ($p < 0,001$) de la quantité de testostérone (Figure 69B).

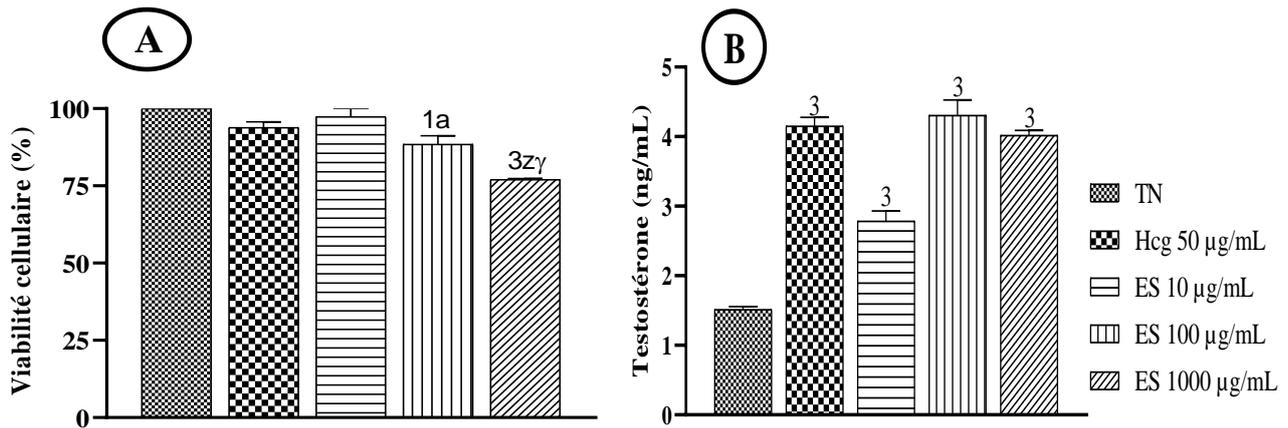


Figure 69 : Effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur la viabilité des cellules interstitielles et leurs productions de testostérone *in vitro*.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM ; n = 3 ; ¹ p < 0,05, ³ p < 0,001: différence significative par rapport au TN ; ^a p < 0,05, ^γ p < 0,001: différence significative par rapport à Hcg 50 µg/mL ; ^z p < 0,05 : différences significatives par rapport à 10 µg/mL ; **TN** : Tubes tests contenant les cellules interstitielles et l'eau distillée, **ES 10, 100 et 1000** : Tubes contenant les cellules interstitielles et l'extrait de *E. senegalensis* aux concentrations respectives de 10, 100 et 1000 µg/kg.

III.2- Discussion

La présente étude a porté sur l'évaluation des effets antihypertenseurs et antidiabétiques de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *E. senegalensis*, sur un modèle de rat hypertendu diabétique. L'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque chez les rats hypertendus observée dans cette étude est en accord avec les travaux de Dzeufiet *et al.*, (2014). Ces auteurs ont rapporté une augmentation similaire de la pression artérielle chez les rats après une consommation chronique d'alcool associé au sucre. L'installation de cette hypertension artérielle (HTA) passerait par des mécanismes complexes et variés (Hussain *et al.*, 2014). Le sucre seul serait à l'origine d'une insulino-résistance conduisant à une hyperglycémie responsable de la diminution de la biodisponibilité du NO (Maruhashi et Higashi, 2021). Combiné à l'alcool, ces substances seraient capables de causer une dysfonction endothéliale ayant pour conséquence une augmentation des résistances vasculaires responsable de l'HTA (Hussain *et al.*, 2014). De plus, l'alcool pourrait favoriser une insulino-résistance qui aboutirait à une hyperglycémie (Abidemi *et al.*, 2014). Cette résistance à l'insuline chez les témoins hypertendus diabétiques (THD) a persisté quatre semaines après administration de la streptozotocine et a été confirmée par la diminution de l'indice d'insulino-sensibilité (K_{ITT}) chez ces animaux. L'administration de l'extrait de *E. senegalensis* ou le traitement associant metformine et nifédipine a entraîné une diminution de la pression artérielle, de la glycémie et a

augmenté l'indice de sensibilité à l'insuline au niveau périphérique. Ces résultats traduiraient des propriétés antihypertensives et hypoglycémiantes de l'extrait de *E. senegalensis*.

L'hyperglycémie observée chez les THD serait due à la diminution du nombre et de l'activité des cellules β pancréatiques. En effet, sur les coupes histologiques et l'histomorphométrie du pancréas, il a été observé une diminution significative de la taille et de la surface des îlots pancréatiques chez les THD. Plusieurs études ont montré que la STZ détruit les îlots pancréatiques entraînant l'hyperglycémie chronique et à la longue une réduction de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline (Dzeufiet *et al.*, 2006 ; Balamurugan et Ignacimuthu, 2011). La régulation de la glycémie par l'extrait aux différentes doses avec une action plus importante à la dose de 100 mg/kg a été marquée dans la présente étude par deux actions principales : la première action qui avait pour but de prévenir l'hyperglycémie. L'inhibition du pic glycémique par l'extrait lors du test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (OGTT) induit par le maltose et l'amidon pourrait s'expliquer par une inhibition des enzymes impliquées la digestion des hydrates de carbone. En effet, la α -amylase et la α -glucosidase sont deux enzymes qui dégradent le maltose et l'amidon en agissant sur des liaisons spécifiques pour les convertir en sucres simples facilement absorbables et/ou utilisables par les cellules (Rynjah *et al.*, 2017). Ce mécanisme est directement mis en œuvre après un repas entraînant une hyperglycémie postprandiale. L'inhibition de ces deux enzymes avec un effet plus marqué sur la α -glucosidase dans cette étude confirme l'hypothèse selon laquelle l'extrait réduirait la biodisponibilité du glucose en limitant la digestion des hydrates de carbone. Cette action sur ces deux enzymes peut à son tour contribuer à réduire la quantité de glucose disponible après la digestion. L'extrait de *E. senegalensis* pourrait également limiter la biodisponibilité de ce glucose avant son absorption intestinale en chélatant le glucose disponible dans l'intestin grêle. En effet, les fibres sont connues pour leurs potentiels dans la capture des molécules de glucose, réduisant ainsi leurs taux en fixant les molécules de glucose et en empêchant ainsi son absorption (Nagai *et al.*, 2012). Cette hypothèse a été confirmée dans la présente étude avec le test de chélation du glucose par l'extrait *in vitro*, ce qui contribue de manière significative à réduire la quantité de glucose disponible pour absorption dans l'intestin grêle. Ces résultats peuvent également s'expliquer par la présence de fibres dans l'extrait de *E. senegalensis* (Nagai *et al.*, 2012 ; Naureen *et al.*, 2018). La deuxième action de l'extrait qui consistait à réduire l'hyperglycémie s'est révélée par l'accélération par *E. senegalensis* de la baisse de la glycémie. Cette action de l'extrait sur la consommation périphérique du glucose se produirait par différents mécanismes. Il est intéressant de noter que l'accélération de la baisse de la glycémie

in vivo par l'extrait de *E. senegalensis* pendant le suivi glycémique chez les rats normoglycémiques n'était pas dose-dépendante. En effet, la meilleure dose était de 100 mg/kg où l'extrait était aussi efficace que le glibenclamide. Au-dessus de cette dose, la réduction de l'effet observé peut impliquer que l'extrait agit surtout dans des conditions d'hyperglycémie ce qui serait un effet bénéfique. L'extrait pourrait également accélérer l'absorption du glucose par les cellules soit en stimulant la sécrétion d'insuline et/ou par un mécanisme direct de type 'insulin-like'. Pour mieux évaluer l'absorption du glucose, un des modèles utilisés est la consommation de glucose par des cellules de levure (Naureen *et al.*, 2018). Dans le présent travail, *E. senegalensis* a entraîné une augmentation de l'absorption du glucose à diverses concentrations par les cellules de levure. Les résultats montrent que l'extrait, à toutes les concentrations étudiées, pourrait augmenter l'absorption et donc l'utilisation du glucose par les cellules de levure. Il est intéressant de noter que l'absorption du glucose dépendrait de la quantité de glucose disponible. À la même concentration de l'extrait, la quantité de glucose absorbée augmente avec la concentration de glucose disponible. Cet effet montre que l'extrait agirait principalement en fonction de la quantité de glucose disponible et pourrait difficilement provoquer une hypoglycémie. Ces effets de l'extrait, observés dans cette étude pourrait être le résultat de la présence de plusieurs composés bioactifs tels que les polyphénols présents dans l'extrait de *E. senegalensis* (Magaña *et al.*, 2019). Les rats hypertendus diabétiques ont présenté une diminution du gain pondéral, une polydipsie, une polyphagie, une polyurie, une glucosurie et une excrétion abondante de selles qui sont des signes majeurs de diabète (Khan *et al.*, 2018). Cette perte de poids observée chez les THD est en accord avec les travaux de Sadie et screekumara, (2010) qui ont constaté une perte similaire de poids après l'injection de la STZ aux rats. Ceci pourrait s'expliquer par le catabolisme de protéines structurales dû à un défaut d'utilisation des hydrates de carbone comme source d'énergie (Sadie et screekumara, 2010). De plus, la structure des protéines peut être modifiée par glycation, conduisant généralement à une perte de fonction métabolique ou structurale des protéines affectées. Ces protéines deviennent alors plus sensibles à l'action des protéases et sont donc éliminées (Thrikawala *et al.*, 2018). L'augmentation du gain pondéral observée chez les animaux traités à l'extrait de plante, malgré la réduction des consommations alimentaire et hydrique ainsi que le volume d'urine et de selles excrété laisse penser à une optimisation du métabolisme (Fagour *et al.*, 2008). En effet, les petites quantités d'aliment consommé chez les animaux semble avoir été non seulement bien digérées mais encore bien utilisés par les cellules. De plus, ce gain pondéral par l'extrait confirme l'effet bénéfique de *E. senegalensis* sur la glycémie. En effet, plusieurs études ont montré que l'une des conséquences de l'hyperglycémie chronique chez les patients

diabétiques est la glycation des protéines (Motta *et al.*, 2018). Deux fois plus rapide chez les diabétiques que chez les personnes saines, cette réaction non enzymatique entre un sucre réducteur (galactose, mannose, glucose, fructose et ribose) et le groupe amine libre d'une protéine conduit de façon réversible à la formation d'adduits (produits de Schiff et d'Amadori). A long terme, les produits de la glycation sont détruits par les protéases (Thrikawala *et al.*, 2018). Cette réaction joue un rôle important dans le développement de la pathogénie des complications à long terme du diabète (Nagai *et al.*, 2012). Plusieurs variétés de protéines sont vulnérables à cette réaction non enzymatique comme celle de la membrane des globules rouges, le cristallin, la myéline, le collagène, l'albumine, l'insuline et l'hémoglobine (Thrikawala *et al.*, 2018). Dans la présente étude, il a été noté une inhibition de la dénaturation des protéines, de l'action des protéases et une diminution de la glycation de l'hémoglobine. En plus de maximiser l'utilisation de la première source d'énergie métabolique (hydrates de carbone), l'extrait en situation d'hyperglycémie empêcherait la glycation des protéines, inhiberait l'action des protéases dans la destruction de ces dernières. Toutes ces actions se traduiraient alors par l'augmentation du gain pondéral chez les diabétiques (Thrikawala *et al.*, 2018).

Les troubles du métabolisme des lipides entraînant une hypercholestérolémie et une dyslipidémie sont très souvent associés au diabète et à l'HTA (Dzeufiet *et al.*, 2014 ; Halimi et Faure, 2014). Cela s'est vérifié chez les rats THD par une augmentation du taux sérique de triglycérides, de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de l'index athérogène ainsi que de la baisse de HDL-cholestérol. De tels résultats ont été obtenus par Bilanda *et al.*, (2017), Ozaki *et al.*, (2018) et Erukainure *et al.*, (2021). Ces changements s'expliqueraient par une mobilisation des acides gras à partir du tissu adipeux chez ces rats suite à la sous-utilisation du glucose (Ozaki *et al.*, 2018 ; Erukainure *et al.*, 2021). En effet, l'insuline permet d'inhiber la lipolyse au niveau du tissu adipeux de par son action anti-lipolytique, et d'empêcher la production hépatique de VLDL et leur transformation en LDL fortement athérogène (Ozaki *et al.*, 2018 ; Erukainure *et al.*, 2021). L'insulinorésistance notée dans cette étude empêcherait donc cette action de l'insuline et favoriserait la production hépatique de VLDL et leur transformation en LDL-cholestérol. La dyslipidémie observée est un facteur de risque majeur d'athérosclérose, elle favorise la dysfonction endothéliale et contribue à la hausse de la pression artérielle (Abidemi *et al.*, 2014). La diminution du taux de LDL-cholestérol, du cholestérol total, de l'index athérogène et l'augmentation du HDL-cholestérol par l'extrait suggèrent que l'action de *E. senegalensis* passerait par l'amélioration du métabolisme lipidique. Cette amélioration pourrait également s'expliquer par l'activité 'insuline-like' de l'extrait qui aurait alors les

mêmes effets bénéfiques que l'insuline sur le profil lipidique. Ces effets pourraient être liés à la présence dans l'extrait de flavonoïdes, de terpènes et d'autres composés phénoliques dont les effets hypolipidémiques ont été démontrés (Sarkhail *et al.*, 2007).

Comme toute maladie chronique, l'hypertension et le diabète se caractérisent au niveau tissulaire par une production excessive de radicaux libres (RL). Cela s'est traduit dans cette étude par un taux élevé de malondialdéhyde (MDA). Ce dernier est un des produits de la peroxydation lipidique ; le radical OH° réagit avec l'éthanol pour donner un radical hydroxyéthyl qui est très toxique pour les membranes cellulaires, entraînant la conversion des acides gras polyinsaturés en lipoperoxydes conduisant ainsi à une altération considérable de la structure et des fonctions des membranes cellulaires (Altura et Altura, 1987 ; Hussain *et al.*, 2014). Outre le taux élevé de MDA dans cette étude, il a été également observé chez les rats THD, une diminution significative du taux de glutathion réduit (GSH), de nitrites, de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase (CAT). Le GSH est un piègeur direct des radicaux libres et joue un rôle multifactoriel dans le mécanisme de défense antioxydant. En effet, au cours du diabète, la déplétion relative du NADPH due à l'activation de l'aldose réductase altère la régénération du GSH ce qui conduit à l'épuisement de son taux (Hussain *et al.*, 2014). Sa baisse chez les THD pourrait aussi traduire une augmentation de la production des RL, ou sa destruction confirmant donc l'état de stress oxydant. Tous ces différents mécanismes agissent en synergie et/ou isolé pour réduire dommages tissulaires liés aux radicaux libres (Altura et Altura, 1987). Les composés bioactifs présents dans l'extrait seraient capables de protéger les rats traités contre les dommages liés aux radicaux libres. En effet, l'extrait a présenté un grand pouvoir antiradicalaire non seulement par sa capacité à donner les électrons (ABTS) mais aussi celle de recevoir les protons (DPPH). Ce pouvoir s'est d'ailleurs confirmé avec la capacité de l'extrait à réduire les ions Fe^{3+} . Cette propriété antioxydante des composés présents dans l'extrait aqueux de *E. senegalensis* permettrait à l'extrait d'agir directement comme piègeur des RL. Cette réduction des RL par *E. senegalensis* permettrait d'expliquer son pouvoir protecteur des membranes des organes contre la peroxydation lipidique qui s'est traduit dans la présente étude par une réduction du taux de MDA et une augmentation de GSH. Ces résultats sont conformes à ceux de Dzeufiet *et al.* (2014) et de Bilanda *et al.* (2017) qui ont démontré que l'activité antioxydante des extraits de plante passe par leur capacité à piéger les RL. Cela s'est traduit par le maintien d'un taux élevé de GSH par rapport au THD. La baisse de l'activité de la SOD et de la CAT peut être responsable de l'insuffisance des défenses antioxydantes dans la lutte contre les ERO ce qui

provoquent des dommages tissulaires (Kim *et al.*, 2009). Chez les rats traités à l'extrait aqueux de *E. senegalensis*, l'activité de ces enzymes était élevée par rapport à celle des THD. Ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs auteurs qui ont démontré que les propriétés antioxydantes de l'extrait de *E. senegalensis* se traduisent par le maintien de l'activité de ces deux enzymes (Atsamo *et al.*, 2013). En effet, en réduisant la glycémie et en piégeant directement les RL, les composés contenus dans l'extrait réduirait les radicaux libres et limiterait alors l'utilisation des enzymes impliquées. Toutes ces observations confirment que les propriétés antioxydantes seraient dues à l'abondance et la diversité des composés bioactifs présents dans l'extrait. En effet, la phytochimie quantitative de l'extrait a montré les taux élevés de polyphénols totaux et de flavonoïdes. Ce résultat a été confirmé par le spectre LC-MS/MS qui a révélé la présence de plusieurs composés dont l'erysenegalensein D, N, O, E ; l'erythrisenegalone, la senegalensin. Il est bien établi que le contenu phénolique total a une grande influence sur la capacité antioxydante (Sorriento *et al.*, 2018).

L'HTA, le diabète et l'état de stress oxydant que ces derniers engendrent entraînent des dommages au niveau des organes. Cette hypothèse a été vérifiée sur les fonctions hépatique et rénale. L'augmentation au niveau sérique, dans cette étude de l'activité de l'ALAT, de l'ASAT, des taux de bilirubine totale, de l'albumine, de γ -GT, de phosphatase alcaline (PAL), de la créatinine, de l'acide urique et de l'urée traduirait une affection de ces organes. Dans les urines, il a été observé la présence de glucose et une diminution des taux de créatinine, d'acide urique et d'urée, indiquent des altérations de la fonction rénale. L'hyperglycémie, par le biais du stress oxydant, est capable d'inhiber l'activité de la Na^+/K^+ -ATPase et/ou de la Ca^{2+} -ATPase à l'origine d'une perturbation de l'équilibre ionique (Babu *et al.*, 2006). L'augmentation de l'activité des transaminases, de la PAL et de la γ -GT dans le sang suppose que les cellules contenant ces enzymes ont été lésées. Cette lésion des membranes cellulaires aurait pu se produire lors de la peroxydation lipidique. Ceci expliquerait encore le taux élevé de MDA observé chez les THD. En effet, l'alcool de même que la STZ sont capables d'induire des lésions cellulaires par peroxydation des lipides membranaires favorisant ainsi la fuite de ces enzymes vers la circulation sanguine (Balamurugan et Ignacimuthu, 2011). L'administration de l'extrait a baissé l'activité des transaminases, de la PAL et de la γ -GT suggérant que l'extrait serait capable de protéger ou de réparer la membrane plasmique de ces cellules, préservant ainsi l'intégrité structurale des hépatocytes. Cette préservation des hépatocytes est confirmée par le taux bas de la bilirubine et d'albumine observé chez les rats traités à l'extrait. L'amélioration des taux de créatinine, d'acide urique, d'urée et d'ions obtenue chez les rats traités à l'extrait

ou à la combinaison metformine et nifédipine confirme l'action protectrice de *E. senegalensis* sur le rein. L'extrait, par ses propriétés hypoglycémiantes et antioxydantes, seraient capables de préserver l'intégrité structurelle et même fonctionnelle de plusieurs organes. Les dommages liés aux radicaux libres ont été également observé au niveau histologique. En effet, la structure du foie et des reins chez les rats témoins hypertendus diabétiques a montré des infiltrations leucocytaires et une glomérulosclérose. Ces altérations histopathologiques seraient dues aux actions des radicaux libres très impliqués dans l'initiation des processus pro-inflammatoires (Kim *et al.*, 2009). Les composés bioactifs telles que les polyphénols contenus dans l'extrait aqueux de *E. senegalensis* protégeraient le foie et les reins contre les effets néfastes des radicaux libres (Kim *et al.*, 2009). Plusieurs études mettent en évidence les désordres de l'hémogramme au cours du diabète (Hashemi *et al.*, 2020). Dans cette étude il a été observé chez les THD par rapport aux TN, une diminution des taux de globules rouges, de leucocytes, d'hémoglobine, d'hématocrite, des lymphocytes, des éosinophiles et une augmentation des plaquettes sanguines. Ces résultats seraient dus à l'hyperglycémie chronique qui est susceptible d'entraîner les réactions de glycation sur l'hémoglobine, l'exposant à l'action des protéases mais aussi l'immunodépression responsable d'une baisse des cellules de la ligné lymphocytaire. Cette baisse peut aussi s'expliquer par l'augmentation des gènes pro-apoptotiques due aux RL et à l'inflammation (Hashemi *et al.*, 2020 ; Daryabor *et al.*, 2020). La baisse du taux des globules rouges peut aussi s'expliquer par leur destruction due à l'hyperproduction des RL qui s'attaqueraient à leurs membranes (Thrikawala *et al.*, 2018), mais aussi par une diminution de la synthèse de l'érythropoïétine par le les reins (Farhad *et al.*, 2022). L'extrait aqueux de *E. senegalensis* par ses effets hypoglycémiant, hypolipidémiant et antioxydants aurait protégé ces organes et ainsi préservé leur fonction.

Les complications cardiovasculaires sont parmi les principales causes de morbidité et de mortalité chez les hypertendus diabétiques (Mashayekhi-Sardoo *et al.*, 2021). Il a été démontré qu'un contrôle strict de la glycémie et de la pression artérielle permet de limiter ces différentes complications chez les hypertendus diabétiques (Abellana *et al.*, 2021). Le stress oxydant accompagné de la déplétion du NO observé au niveau du cœur et de l'aorte dans cette étude seraient dus d'une part à l'action directe de l'alcool et du sucrose sur la production et la biodisponibilité du NO, qui est un puissant vasodilatateur par l'inhibition de la eNOS (Hussain *et al.*, 2014), et d'autre part, à l'hyperglycémie chronique qui est susceptible d'activer plusieurs voies métaboliques parmi lesquelles la voie des polyols entraîne une diminution de l'expression du NADPH responsable d'une défaillance du système de défense antioxydant (Maruhashi et

Higashi, 2021). L'activation de la voie des hexosamines dont le but est l'altération de l'activité de la eNOS, l'activation de la protéine kinase C (PKC) induite par l'augmentation du diacylglycérol a un certain nombre d'effets pathogènes sur la dysfonction endothéliale (Maruhashi et Higashi, 2021). La production de ERO et l'activation de NF- κ B sont provoquées par l'activation du récepteur AGE à la surface des cellules endothéliales, entraînant un dysfonctionnement endothélial (Maruhashi et Higashi, 2021). L'extrait de *E. senegalensis* par ses propriétés hypoglycémiantes et antioxydantes aurait amélioré le fonctionnement de l'aorte et du cœur. Ces résultats seraient liés à la présence de flavonoïdes dont les propriétés antioxydantes ont déjà été démontrées (Thirunavukkarasu *et al.*, 2012), mais aussi à l'effet insulino-mimétique qu'auraient les flavonoïdes en stimulant le transport (GLUT4) et l'utilisation du glucose par les cellules, favorisant une diminution de la glycémie (Erukainure *et al.*, 2021 ; Shalaby *et al.*, 2021). Les concentrations élevées de triglycérides et de cholestérol LDL sont impliquées dans la pathogenèse de l'athérosclérose par l'oxydation et/ou par glycation de ces particules, ce qui conduit à l'obstruction et au rétrécissement de la lumière des artères (Chait et Eckel, 2016). L'hypothèse de l'oxydation du cholestérol LDL comme mécanisme pro-athérogène serait cohérente avec l'augmentation des niveaux de MDA dans l'aorte dans la présente étude. Ce remodelage cardiovasculaire serait responsable de l'hypertrophie de l'aorte et du cœur par la stimulation des voies mitogènes, l'accumulation de collagène responsable de la fibrose (Radovits *et al.*, 2015). La réduction de la masse relative de ces organes dans la présente étude serait liée aux effets antioxydants et hypoglycémiantes de l'extrait, ce qui réduiraient la résistance vasculaire et donc la pression artérielle. Dans les travaux sur l'activité myocardique, certains auteurs démontrent une forte implication de l'hypercholestérolémie dans la durée de la conduction auriculo-ventriculaire, la dépolarisation auriculo-ventriculaire et la repolarisation ventriculaire (El-Menyar, 2006 ; Lee *et al.*, 2019). Plusieurs mécanismes tels que la migration/infiltration d'adipocytes épicaux entre les myocytes auriculaires et ventriculaires ont été incriminés dans la création de zones électriquement inertes, qui perturberaient la conduction électrique (El-Menyar, 2006 ; Lee *et al.*, 2019). L'altération de l'expression des canaux ioniques membranaires du myocarde, la résistance axiale et l'accumulation de fibres de collagène peuvent expliquer cette arythmie myocardique (Radovits *et al.*, 2015). Tous ces mécanismes agissent de manière isolée et/ou synergique en faveur d'un remodelage auriculo-ventriculaire (Mashayekhi-Sardoo *et al.*, 2021). Les anomalies des activités des pompes Na⁺/K⁺ et Ca²⁺-ATPase sont bien documentées dans la dysfonction cardiaque de l'hypertendu diabétique (Babu *et al.*, 2006). L'extrait aqueux de *E. senegalensis*

aurait amélioré l'activité des pompes et la répartition des ions dans le myocarde, ce qui expliquerait la normalisation de l'ECG.

Les maladies chroniques, telles que l'obésité, le diabète et l'hypertension sont associées aux perturbations hormonales, au stress oxydant et à l'anxiété (Chen *et al.*, 2019). L'anxiété provoquée par l'hypertension et le diabète observée dans cette étude est conforme aux résultats de Chen *et al.* (2020) qui ont rapportés une variation similaire des paramètres comportementaux évalués chez les rats. Van den Berg *et al.*, (2009) ont aussi établi que la consommation de l'alcool chez les rats hypertendus entraînait une anxiété relevable par différents paradigmes d'exploration comportementale chez les rongeurs. En effet, l'hypertension et le diabète sont deux altérations métaboliques qui, en association, présentent une forte prévalence de comorbidité avec les troubles cognitifs de types anxieux (Van den Berg *et al.*, 2009, Stewart *et al.*, 2000). Les mécanismes sous-jacents émis pour l'installation de ces troubles anxieux comprennent le stress oxydant et un déficit de la neurotransmission GABAergique. Ces espèces réactives oxygénées entraîneraient au niveau de l'hippocampe une perte des neurones GABAergique et une hausse de l'activité de la GABA-T à l'origine d'une diminution de la concentration du GABA. Il est également une diminution de la neurotransmission GABAergique (Sajjad *et al.*, 2018, Kim *et al.*, 2017, Ishikawa, 1996) qui est la voie principale de la modulation du comportement anxieux. Le stress oxydant a été corrélé à une diminution de la concentration cérébrale de GABA et de l'activité de la GABA-T. Les troubles anxieux notés chez les animaux hypertendus diabétiques seraient donc liés au stress oxydant généré par l'éthanol, le sucrose et la streptozotocine. L'atténuation de l'anxiété par l'extrait observée dans la présente étude laisse penser à une activité antioxydante, anxiolytique chez les rats hypertendus diabétiques. Cette activité serait liée à son pouvoir antioxydant démontrée *in vivo* et *in vivo*. *E. senegalensis* limiterait la baisse du taux de GABA et la mort des neurones GABAergique ; deux facteurs anxiogènes par la voie antiradicalaire. Les animaux hypertendus diabétiques ont présenté une perte de la mémoire à long et à court terme matérialisé respectivement par une diminution de l'index de reconnaissance dans le test de reconnaissance du nouvel objet et par une augmentation du temps à retrouver le cadran cible dans le 'Water Morris Maze'. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Chen *et al.* (2020) et à ceux de Foulquier *et al.* (2018) dans lesquels les animaux hypertendus diabétiques présentaient une diminution des fonctions mnésiques caractérisées par un déficit de la mémoire. En effet, l'hypertension et le diabète sont deux affections marquées par un stress oxydant systémique (Chen *et al.*, 2020, Foulquier *et al.*, 2018). Chez les diabétiques, l'une hyperglycémie entraîne

une dysfonction mitochondriale source de stress oxydant. Chez les hypertendus par ailleurs, le stress oxydant est lié aux facteurs de risques tels que l'alcool qui entraîne une activation des enzymes mitochondriales pro-oxydantes (Pérez *et al.*, 2020). Les radicaux libres activeraient les récepteurs NMDA au niveau du cerveau ; il en résulterait un influx intracellulaire de calcium et un efflux du magnésium avec pour conséquence une excitotoxicité qui exacerbe les dommages oxydatifs cérébraux et les troubles cognitifs (Dawson *et al.*, 1993). Ce dernier mécanisme serait en accord avec la hausse du calcium et la baisse du taux de magnésium cérébral dans le présent travail. Le stress oxydant chez les hypertendus diabétiques serait à l'origine de la phosphorylation des récepteurs centraux de l'insuline (Ma, 2017) altérant de ce fait la fonctionnalité de la voie de signalisation de l'insuline, conduisant aux troubles métaboliques associés à l'utilisation des sucres et au métabolisme énergétique (Steen *et al.*, 2005), ainsi que des troubles de l'apprentissage, de la mémoire et une perte neuronale cholinergique chez les animaux (Kamat *et al.*, 2015). Cette perte des neurones cholinergiques tels qu'observée sur les coupes histologiques sur lesquels il a été noté une baisse du nombre de neurones dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe expliquerait par ailleurs la chute du taux d'acétylcholine et la hausse de l'activité de l'acétylcholinestérase et les troubles mnésiques observés dans le présent travail. *E. senegalensis* a corrigé cette perte de mémoire tant dans le MWM que dans le TRNO. *E. senegalensis* par ses effets hypoglycémiant, hypotenseurs et antioxydants préviendrait les troubles de mémoires chez les hypertendus diabétiques. Outre les troubles de mémoires et l'anxiété, l'hypertension et le diabète sont associés aux troubles dépressifs. De nombreuses études ont montré une comorbidité fréquente entre le diabète, l'hypertension et la dépression (Scalco *et al.*, 2005, Sabharwal *et al.*, 2005). Les rats hypertendus diabétiques ont présenté un comportement dépressif tant dans le test de la suspension caudale que dans le test de la nage forcée. Il a été également noté chez les hypertendus diabétiques, une diminution du taux cérébral de sérotonine et de magnésium ; la sérotonine étant un neurotransmetteur qui est réputé pour son potentiel antidépresseur (Sabharwal *et al.*, 2005). La diminution de sa teneur expliquerait l'installation de la dépression. La baisse du taux de magnésium expliquerait également le comportement dépressif manifesté par les rats hypertendus diabétiques. En effet, le magnésium est l'un des éléments les plus importants pour le bon fonctionnement de nombreux enzymes et processus, principalement dans le système nerveux (Wang *et al.*, 2018, Górska *et al.*, 2019). Une carence en magnésium pourrait être l'un des facteurs de risque des troubles mentaux (Schwalfenberg et Genuis, 2017). Certaines études ont d'ailleurs associé une diminution du taux de magnésium à la dépression (Serefko *et al.*, 2016). En effet, l'hyperglycémie serait le facteur le plus incriminé dans la

pathogénèse de la dépression chez les hypertendus diabétiques dans ce sens qu'une hyperglycémie persistante est à l'origine d'une altération de la fonction nerveuse (Prabhakar *et al.*, 2015). Cependant, le mécanisme commun de l'installation de la dépression chez les hypertendus diabétiques est la voie du stress oxydant. En effet, le stress oxydant généré chez les hypertendus diabétiques entraînerait une dégénérescence des neurones sérotoninergiques ainsi qu'une diminution du taux de sérotonine (Vaváková *et al.*, 2015). *E. senegalensis* aurait corrigé les troubles dépressifs chez les rats hypertendus diabétiques, et par ses effets hypoglycémiantes et antioxydants préviendrait les troubles dépressifs chez les hypertendus diabétiques. La neuropathie est l'une des complications les plus courantes du diabète. On estime que 50 % des diabétiques développent une forme de neuropathie périphérique, dont 32 % souffrent de douleurs chroniques, graves et ininterrompues. La manifestation la plus fréquemment décrite de la neuropathie diabétique est l'hyperalgésie (Daulhac *et al.*, 2006) ; qui est une réaction douloureuse exagérée aux stimuli normaux. Dans la présente étude, il a été noté une hypersensibilité chez les hypertendus diabétiques marquée par une réaction rapide des animaux à la chaleur dans le test de la plaque chauffante. Ce résultat est en accord avec ceux de Daulhac *et al.* (2006) qui montrent une hyperalgésie chez les animaux diabétiques. En effet, l'hyperglycémie entraîne une production excessive d'espèces réactives libres (Harati, 2007). Ces RL sont connus pour stimuler l'activation de la cyclooxygénase-2 (cox-2) et des canaux à potentiel de réception transitoire sur les nocicepteurs (Ye *et al.*, 2022). L'activation de la cox-2 et des nocicepteurs augmenteraient la réponse nociceptive et expliqueraient l'installation de la douleur exagérée manifestée chez les rats hypertendus diabétiques. Outre la neuropathie douloureuse périphérique d'origine diabétique, certains auteurs pensent que l'hypertension majore la douleur chez les patients diabétiques (Ponirakis *et al.*, 2019). En effet, l'hypertension chez le diabétique entraînerait une réduction du flux sanguin du nerf sciatique avec une réduction de la vitesse de conduction des nerfs moteurs, sensoriels et de la densité des fibres myélinisées (Gregory *et al.*, 2012). Ces altérations seraient à l'origine d'une irritation du nerf sciatique d'où la douleur et l'hypersensibilité aux stimuli nociceptifs (Ponirakis *et al.*, 2019). *E. senegalensis* a réduit de manière significative cette sensibilité exagérée à la chaleur et aurait prévenu l'hyperalgésie chez les hypertendus diabétiques. Cet effet protecteur sur la neuropathie périphérique observée serait attribué aux propriétés antihypertensives, hypoglycémiantes de *E. senegalensis*.

Les altérations de la fonction de reproduction, les lésions testiculaires et des glandes annexes sont associées à l'hypertension artérielle et au diabète sucré aussi bien chez l'homme

que chez les animaux (Tédong *et al.*, 2007 ; Guo *et al.*, 2017). Dans la présente étude, il a été observé des troubles du comportement (motivation et performance) sexuel chez les rats hypertendus diabétiques en comparaison aux normaux. La présente étude a mis en évidence une diminution du désir sexuel et une dysfonction érectile chez les rats hypertendus diabétiques. Ces résultats sont en accord avec ceux de Minaz *et al.* (2019) qui ont noté les mêmes troubles chez les rats diabétiques. Selon ces auteurs, ces altérations seraient dues à une hyperglycémie qui pourrait endommager les parois des vaisseaux sanguins du pénis, altérer les systèmes de signalisation du NO des corps caverneux, et réduire sa biodisponibilité ; conduisant finalement à une fonction érectile anormale. Le diabète endommagerait également les artérioles, ce qui entraîne des altérations de la relaxation des muscles lisses du pénis par l'endothélium, empêche le flux sanguin optimal du pénis nécessaire au maintien de l'érection (Minaz *et al.*, 2019). Une consommation excessive d'alcool entraînerait un hypogonadisme et une polyneuropathie, qui pourraient affecter la transmission neuronale en défaveur d'une érection pénienne (Chen *et al.*, 2019). Une diminution du taux de testostérone chez le rat hypertendu diabétique pourrait être considérée comme l'un des facteurs contribuant à une diminution globale des performances sexuelles, car la testostérone régule presque tous les composants de la fonction érectile, du désir sexuel à l'érection du pénis (Fabian *et al.*, 2016). L'administration de l'extrait de *E. senegalensis* aux différentes doses, ainsi que le traitement associant la metformine et la nifédipine a amélioré le comportement sexuel des rats traités. Ces résultats seraient dus à un effet vasorelaxant par stimulation de la production et/ou de la biodisponibilité du NO ainsi que la protection du réseau nerveux pénien assurant l'érection par l'extrait. La réalisation du spermogramme des rats hypertendus diabétiques a montré une diminution du nombre, de la viabilité et de la mobilité des spermatozoïdes. En effet, une hyperglycémie chronique associée à une réduction de la sécrétion d'insuline serait à l'origine d'une diminution de la fonction des cellules de Leydig (cellule productrice de testostérone) et de Sertoli impliquées dans la spermatogenèse (Chen *et al.*, 2019). Les dommages des spermatozoïdes peuvent également être dus à la diminution du niveau d'androgène ou à la dégénérescence de l'épithélium séminifère et de la fonction épидидymaire induite par l'hyperglycémie. Il existe en effet, une relation directe entre l'insuline, la testostérone et les gonadotrophines (Minaz *et al.*, 2019). En effet, la réduction de la sécrétion de l'insuline et/ou de son action inhibe la sécrétion des gonadotrophines ; ces deux hormones stimulent la production d'androgènes, dont la testostérone (Choubey *et al.*, 2020). Ainsi, un faible taux de gonadotrophines réduit l'entrée de cholestérol dans les testicules et par conséquent une diminution de la production de testostérone dans le tissu testiculaire (Chen *et al.*, 2019). L'administration de l'extrait de *E. senegalensis* a entraîné une augmentation des taux

cholestérol testiculaire, de testostérone, du nombre, de la viabilité et de la numération des spermatozoïdes. Ces résultats seraient dus aux propriétés hypoglycémiantes, antihypertensives, antioxydants et insulino-sensibilisateurs de l'extrait. Dans cette étude, il a également été observé chez rats hypertendus diabétiques une diminution du taux de fructose vésiculaire et de protéines testiculaires, épидидymaires, vésiculaire et prostatiques. Cette baisse serait due à la diminution du taux de testostérone qui assure en partie la fonction sécrétrice des testicules et des glandes annexes (Mima *et al.*, 2018). Les protéines de la prostate assurent l'éjaculation (émission du sperme), le fructose vésiculaire est le substrat énergétique qui optimise les conditions de viabilité, de mobilité et de survie des spermatozoïdes ainsi que leurs transports et les protéines épидидymaire assurent la mobilité et le pouvoir fécondant des spermatozoïdes (Mima *et al.*, 2018). La baisse du taux de fructose et de protéines dans les différents organes expliquerait les troubles du comportement sexuel et les altérations observées dans le spermogramme. L'augmentation par l'extrait du taux de fructose vésiculaire et de protéines des organes de l'appareil reproducteur serait due aux propriétés antidiabétiques de l'extrait. L'hyperglycémie induit un stress oxydant dans les organes en augmentant la formation de radicaux libres et en réduisant l'activité des enzymes antioxydantes endogènes (Mima *et al.*, 2018). La production accrue de ERO provoque des lésions mitochondriales dans les cellules germinales et les cellules de Leydig, par la suite, un défaut dans la production de sperme. Une baisse du taux d'insuline stimule l'activité de l'acyl-coenzymes A oxydase, qui oxyde les acides gras et entraîne donc une peroxydation des lipides, une diminution de la fluidité de la membrane et perturbe l'interaction entre les enzymes et les récepteurs liés à la membrane, responsables des dommages cellulaires (Sanaa *et al.*, 2016). Les dommages cellulaires dus aux RL expliqueraient aussi les altérations notées sur la structure des testicules, de l'épididyme, de la vésicule séminale et de la prostate. L'extrait de *E. senegalensis* par ses propriétés antioxydantes a régulé la pression artérielle et la glycémie améliorant de ce fait la sexualité, la qualité du sperme, le nombre et la qualité des spermatozoïdes.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La présente étude avait pour objectif d'évaluer les effets de l'extrait aqueux de *E. senegalensis* sur model de comorbidité hypertension artérielle et diabète induite par une administration chronique de sucrose et d'éthanol suivi d'une injection intraveineuse à dose unique de STZ chez le rat. Il en ressort que, l'installation de la comorbidité a entraîné à deux semaines post-STZ un désordre métabolique caractérisé par une hyperglycémie permanente, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une perte de poids, une altération des fonctions hépatique et rénale et un stress oxydant chez les rats diabétiques et hypertendus. Les mêmes altérations ont été observées quatre semaines post-STZ. En plus de ses altérations, il a été noté des troubles de l'activité électrique du cœur, des complications sur les fonctions hépatique et rénale, la fonction de reproduction mâle et la fonction nerveuse. *Erythrina senegalensis* par ses effets antihypertenseurs et antidiabétiques a prévenu l'installation des complications mais a aussi amélioré les fonctions hépatorénale, cardiovasculaire, cérébrale et de reproduction avec un meilleur effet à la dose de 100 mg/kg. Sur les rats normoglycémiques, *E. senegalensis* a entraîné une accélération de la baisse de la glycémie dans le test du suivi glycémique de même qu'une inhibition du pic d'hyperglycémie lors des tests d'hyperglycémie par voie orale au glucose, au maltose et à l'amidon avec un meilleur effet à la dose de 100 mg/kg. *In vitro*, *E. senegalensis* a inhibé l'activité de l'alpha-amylase et l'alpha-glucosidase tout en stimulant l'absorption et/ou l'utilisation du glucose par les cellules des levures, mais aussi par ses propriétés chélatrices, *E. senegalensis* a réduit de façon considérable la biodisponibilité du glucose, prévenant de ce fait l'hyperglycémie. Les phytochimies qualitative et quantitative de l'extrait, révèlent la présence de nombreux composés avec une richesse en composés phénoliques doués d'un grand pouvoir antioxydant. Cela s'est témoigné par l'inhibition des radicaux libres avec une grande habilité à donner les électrons (ABTS) qu'à recevoir les protons (DPPH). L'extrait de *E. senegalensis* a également inhibé la dénaturation de l'albumine et des protéases *in vitro*. Par ses propriétés hypoglycémiantes, antihypertensives et antioxydantes, *E. senegalensis* régulerait par plusieurs mécanismes la pression artérielle et la glycémie, en protégeant les organes des dommages liés aux radicaux.

Ces résultats apportent de nombreux arguments pharmacologiques en faveur de *E. senegalensis* et justifieraient ainsi son utilisation empirique dans le traitement des désordres métaboliques associés à la comorbidité hypertension artérielle et diabète.

Recommandation

L'extrait aqueux des écorces du tronc de *Erythrina senegalensis* utilisées dans cette étude, pourraient être l'une des solutions dans le traitement des patients souffrant de la comorbidité associant l'hypertension artérielle et diabète de type 2. Les résultats dans leurs ensembles montrent que l'extrait à la dose de 100 mg/kg de *E. senegalensis* serait efficace et est donc recommandée pour le traitement de cette comorbidité.

Perspectives

Pour mieux apprécier les effets de *E. senegalensis*, nous nous proposons dans nos études ultérieures :

- ❖ D'évaluer les effets de l'extrait sur d'autres types de complications ;
- ❖ De faire une toxicité chronique de l'extrait ;
- ❖ Fabriquer un médicament traditionnel amélioré.

RÉFÉRENCES

- Abellana R., Gonzalez-Loyola F., Verdu-Rotellar J-M., Bustamante A., Palà E., Clua-Espuny J., Montaner J., Pedrote A., Val-Garcia J., Segui D., Muñoz M.** (2021). Predictive model for atrial fibrillation in hypertensive diabetic patients. *European journal of clinical investigation*. 10 : 1-8.
- Abidemi J., Iyamu E., Dutt P., Satti N., Adeyemi O.** (2014). Ameliorative Effect of Hydroethanolic Leaf Extract of *Byrsocarpus coccineus* in Alcohol- and Sucrose-Induced Hypertension in Rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 4 : 177-188.
- Aboubakar O., Bella N., Ngo L., Bilanda D., Dimo T.** (2012). Antihypertensive activity of *Jateorhiza macrantha* (Menispermaceae) aqueous extract on ethanol-induced hypertension in wistar. *International Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences*. 4: 293-298.
- Adisa R., Oke J., Olomu S., Olorunsogo O.** (2004). Inhibition of human haemoglobin glycosylation by flavonoid. Containing leaf extract of *Cnestis ferruginea*. *Journal of the Cameroon Academy of Sciences* 4: 351-359.
- Agarwal R.** (2008). Hypertension, hypokalemia, and thiazide-induced diabetes: a 3-way connection. *Hypertension*. 52 :1012-1013.
- Aird W.** (2011). Discovery of the cardiovascular system : from Galen to William Harvey. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 9 : 118-129.
- Akalu Y., Belsti Y.** (2020). Hypertension and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*. 13 : 1621-1631.
- Alema N., Periasamy G., Sibhat G., Tekulu G., Hiben M.** (2020). Antidiabetic activity of extracts of *Terminalia brownii* fresen stem bark in mice. *Journal of Experimental Pharmacology* 12 : 61-71.
- Altura M., Altura T.** (1987). Peripheral and cerebrovascular actions of ethanol, acetaldehyde, and acetate. Relationship to divalent cations. *Journal of Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 1: 99-111.
- Anfossi G., Russo I., Doronzo G., Trovati M.** (2009). Contribution of insulin resistance to vascular dysfunction. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 115: 199-217.
- Arnao M., Cano A., Acosta M.** (2001). The hydrophilic and lipophilic contribution to total antioxidant. *Food Chemistry*. 73 : 239-244.
- Atsamo A., Néné-Bi S., Kouakou K., Fofié K., Nyadjeu P., Watcho P., Datté J., Kamanyi A., Nguielefack T.** (2013). Cardiovascular and antioxidant effects of the methanol extract

- from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae). *Journal of Physiology and Pharmacology Advances*. 3: 110-120.
- Atsamo A., Nguenefacka T., Datté J., Kamanyia A.** (2011). Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*. 134: 697-702.
- Augustinson K.** (1957). Assay methods for cholinesterases. *Methods of biochemical analysis, Interscience*. 5 : 1-63.
- Babu P., Sabitha K., Shyamaladevi C.** (2006). Green tea impedes dyslipidemia, lipid peroxidation, protein glycation and ameliorates Ca^{2+} -ATPase and Na^+/K^+ -ATPase activity in the heart of streptozotocin-diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*. 162 : 157–164.
- Balamurugan R., Ignacimuthu S.** (2011). Antidiabetic and Hypolipidemic effect of methanol extract of *Lippia nodiflora* L. in streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 7 : 30-36.
- Bansal S.** (1987). Carbohydrate metabolism in the rat peritoneal macrophages. *Journal of Biosciences*. 12 : 415-420.
- Ben-Hamouda-Chihaoui M., Kanoun F., Ftouhi B., Lamine-Chtioui F., Kamoun M., Slimane H.** (2011). Evaluation of blood pressure control by ambulatory blood pressure monitoring and study of factors associated with poor blood pressure control in 300 treated hypertensive type 2 diabetic patients. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 60: 71-76.
- Benzie I., Strain J.** (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as measure of antioxidant power. The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*. 239 : 70-79.
- Bilanda C., Dzeufiet P., Kouakep L., Aboubakar O., Kamtchouing P., Dimo T.** (2017). *Bidens pilosa* ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. *BioMedCentral Complementary and Alternative Medecine*. 17 : 479.
- Bilanda D., Dimo T., Dzeufiet P., Bella N., Aboubakar O., Ngeulefack T., Tan P., Kamtchouing P.** (2010). Antihypertensive and antioxydant effets of *Allablankia floribunda* Oliv. (Clusiaceae) aqueous extract in alcohol and sucrose-induced hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 128: 634-640.
- Bilous R., Donnelly R.** (2014). *Normal Physiology of Insulin Secretion and Action*. Handbook of Diabetes, 4th Edition. 1-15.
- Blodgett H., McCutchan K.** (1948). Relative strength of place and response learning in the T maze. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 41 : 17-82.

- Blois M.** (1958). Antioxidant determination by the use of a stable free radical. *Nature*. 181 : 1199-1200.
- Brissova M., Fowler M., Nicholson W., Chu A., Hirshberg B., Harlan D., Powers A.** (2005). Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 53, 1087-1097.
- Burkill H.** (1985). Chapter 2 : *Plant products and by-products in The useful plants of west tropical Africa*. 3th edition, Families J-L Royal Botanic Gardens. P : 243-260.
- Cabasson A.** (2008). Estimation et Analyse des Intervalles Cardiaques. *Thèse de doctorat de l'Université de Nice - Sophia Antipolis*. HAL. 241p.
- Campbell N., Gilbert R., Leiter L., Larochelle P., Tobe S., Chockalingam A., Ward R., Morris D., Tsuyuki R., Harris S.** (2011). L'hypertension chez les diabétiques de type 2. Mise à jour sur le traitement pharmacologique. *Canadian Family Physician*. 57 : 347-353.
- Chait A., Eckel R.** (2016). Lipids, lipoproteins, and cardiovascular disease: clinical pharmacology now and in the future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 101 : 804-814.
- Chang C., Yang M., Wen H., Chern J.** (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *Journal of Food and Drug Analysis*. 10: 178-182.
- Chen J., Yang J., Ma L., Li J., Shahzad N., Kim C.** (2020). Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Scientific Reports*. 10 : 2611. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59451-z>.
- Chen L., Shi G., Huang D., Li Y., Ma C., Shi M., Su B., Shi G.** (2019). Male sexual dysfunction : A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 13 : 2-13.
- Choubey M., Ranjan A., Bora P., Krishna A.** (2020). Protective role of adiponectine against testicular impairment in high diet/streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *Biochimie*. 168: 41-52.
- Cirillo V.** (1962). Mechanism of glucose transport across the yeast cell membrane. *Journal of Bacteriology*. 84 :485-491.
- Daneman D.** (2006). Type 1 diabetes. *Journal of Lancet*. 367: 847-858.
- Daryabor G., Atashzar M., Kabelitz D., Meri S., Kalantar K.** (2020). The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system. *Frontiers in immunology*. 11 : 2-21.

- Daulhac L., Mallet C., Courteix C., Etienne M., Duroux E., Privat A., Eschalier A., Fialip J.** (2006). Diabetes-Induced Mechanical Hyperalgesia Involves Spinal Mitogen-Activated Protein Kinase Activation in Neurons and Microglia via N-Methyl-D-aspartate-Dependent Mechanisms. *Molecular Pharmacology*. 26 :1246-1254.
- Dawson V., Dawson T., Bartely D., Uh G., Snyder S.** (1993). Mechanisms of nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures. *Journal of Neurosciences* 13 : 2651-2661.
- Defraigne J.** (2005). Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ? *Rev Med Liege*. 60 : 472-478.
- Defraigne J. et Pincemail C.** (2008). Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Revue Médicale de Liège*. 63 : 10-19.
- Dhanya R., Jayamurthy P.** (2020). *In vitro* evaluation of antidiabetic potential of hesperidin and its aglycone hesperetin under oxidative stress in skeletal muscle cell line. *Cell Biochemistry and Function*. 9 : 1-9.
- Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Maratou E., Raptis S.** (2011). Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 93 : 52-59.
- Dimo T., Azay J., Tan P., Pellecier J., Cros G., Bopelet M., Serrano J.** (2001). Effects of the aqueous and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* leaf on fructose-hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 76: 215-221.
- Dzeufiet P., Mogueo A., Bilanda C., Aboubakar O., Tedong L., Dimo T., Kamtchouing P.** (2014). Antihypertensive potential of the aqueous extract which combine leaf of *Persea americana* Mill. (Lauraceae), stems and leaf of *Cymbopogon citratus* (D.C) Stapf. (Poaceae), fruits of Citrus medical L. (Rutaceae) as well as honey in ethanol and sucrose experimental model. *BioMedCentral Complementary and Alternative Medicine*. 14: 507.
- Dzeufiet P., Ohandja D., Tédong L., Assongalem E., Dimo T., Sokeng S., Kamtchouing P.** (2006). Antidiabetic effect of *Ceiba pentandra* extract on streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) rats. *African journal of traditional and complement and alternative medicine*. 28 : 47-54.
- Eka M., Itam E., Eyong E., Anam E., Nsa E.** (2011). Effect of *Erythrina senegalensis* extract on serum glucose concentration in alloxan induced diabetic rats after a treatment period of 14 days. *Multidisciplinary Journal of Research and Development*. 17: 1-4.
- Ellman G.** (1959). Tissue sulfhydryl group. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 82 : 70-77.

- El-Menyar A.** (2006). Dysrhythmia and electrocardiographic changes in diabetes mellitus : pathophysiology and impact on the incidence of sudden cardiac death. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 7 : 580-585.
- Ennaceur A., Delacour J.** (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1 : Behavioral data. *Behavioural brain research.* 31 : 47-59.
- Erika E., Alonso F., Carolina L.** (2003). Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology.* 28 : 830-838.
- Erukainure O., Msomi N., Beseni B., Salau F., Ijomone O, Koorbanally N., Islam M.** (2021). *Cola nitida* infusion modulates cardiometabolic activities linked to cardiomyopathy in diabetic rats. *Food and chemical toxicology.* 12 : 2-10.
- Fabian U., Charlesdavies M., Fasanmade A., Olaniyi J., Oyewole O., Owolabi M., Adebunsi J., Hassan O., Ajobo B., Ebesunun M.** (2016). Male sexual dysfunction, leptin, pituitary and gonadal hormones in Nigerian males with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Reproduction & Infertility.*, 17 : 17-25.
- Faden G., Faganello G., De Feo S., Berlinghieri N., Tarantini L., Di Lenarda A., Faggiano P., Cioffi G.** (2013). The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease : Data from the shortwave study. *Diabetes research and clinical practice.* 8 : 2-8.
- Fagour C., C.Noel-Suberville C., Higuere P., Gin H., Rigalleau V.** (2008). P26 Évolution de la dépense énergétique de repos après une semaine d'insulinothérapie SC chez les diabétiques de type 2. *Diabete and metabolis.* 34 : 40-100.
- Farhad S., Llah I, Babu K., Sidra W., Tahreem B., Amjad I., Khalid S., Muthanna F.** (2022). Detection of Anti-Erythropoietin Antibodies in Patients with Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences.* 16 : 1-4.
- Favier A.** (2003). Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'Actualité Chimique.* 240: 108-115.
- Ferrannini E., Cushman W.** (2012). Diabetes and hypertension : the bad companions. *Lancet.* 380 : 601-610.
- Fofana S.** (2010). Etude des effets antiradicalaires et antilipoxygénase des extraits de *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae). Mémoire de Master. Université de Ouagadougou, Burkina Faso. 80p.

- Folin O., Ciocalteu V.** (1927). On tyrosine and tryptophan determinations in proteins. *Journal of Biological Chemistry* 27 : 627-650.
- Fong D., Aiello L., Gardner T., King G., Blankenship G., Cavallerano J.** (2004). Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care.* 27: 84-87.
- Foulquier S., Namsolleck P., Britt T. Hagen V., Milanova I., Post M., Blankesteyn W., Rutten B., Prickaerts J., Van Oostenbrugge R., Unger T.** (2018). Hypertension-Induced Cognitive Impairment: Insights from prolonged angiotensin-II infusion in mice. *Hypertension Research.* 14 : 1-29.
- Freshney R., Liss A.** (1987). Culture of animal cells. A manuel of basic techniques. *Journal of chemical technology and biotechnology.* 45: 330-330.
- Friedewald W., Levy R., Fredrickson D.** (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry.* 18 : 499-502.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H., Pedersen O.** (2008). Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medecine.* 358 : 580-591.
- Gastaldelli A., Emdin M., Conforti F., Camastra S., Ferrannini E.** (2000). Insulin prolongs the QTc interval in humans. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 279 : 202-212.
- Gillery P.** (2006). Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré *Annales de Biologie Clinique.* 64: 309-314.
- Gilon P., Chae H., Rutter G., Ravier, M.** (2014). Calcium signaling in pancreatic β -cells in health and in Type 2 diabetes. *Cell Calcium.* 56: 340-361.
- Gornall A., Bradwill C., David M.** (1949). Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *Journal of Biology and Chemistry.* 77: 167-182.
- Górska N., Słupski J., Szalach P., Włodarczyk A., Szarmach J., Jakuszkowiak-Wojten K., Gałuszko-W., Wilkowska A., Wiglusz, M., Cubala W.** (2019). Magnesium and ketamine in the treatment of depression. *Psychiatria. Danubina.* 31 : 549-553.
- Gregory J., Jolivalt C., Goor J., Mizisin A., Calcutt N.** (2012). Hypertension induced peripheral neuropathy and the combined effects of hypertension and diabetes on nerve structure and function in rats. *Acta Neuropathology.* 124 : 561-573.

- Guo D., Li S., Behr B., Eisenberg M.** (2017). Hypertension and Male Fertility. *The World Journal of Men's Health*. 35 : 59-64.
- Hackam D., Khan N., Hemmelgarn B., Rabkin S., Touyz R., Campbell N.** (2010). The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2-therapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 26 :249-258.
- Halimi S., Faure D.** (2014). Médecine des maladies métaboliques. *Science Direct*. 4 :521-529.
- Hamidudin M., Ali W., Jahangeer G., Akhter A.** (2018). Unani formulations for management of diabetes: An overview. *International Journal of Green pharmacy*. 12: 769-783.
- Harati Y.** (2007). Diabetic neuropathies : Unanswered questions. *Neurologic Clinics*. 25 : 303-317.
- Harbone B.** (1976). Chapter 5 : *Nitrogen compounds in Phytochemical methods : a guide to modern techniques of plants analysis*. Chapman and Hall London. 187-227.
- Hashemi S., Saatian M., Hatamzadeh P., Poursadry P.** (2020). The effects of Hyperglycemia and Hyperlipidemia on blood indices. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 10 : 2-4.
- Heagerty A., Heerkens E., Izzard A.** (2010). Small artery structure and function in hypertension. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 14: 1037-1043.
- Hussain K., Ansari A., Ferder L.** (2014). Alcohol-induced hypertension. Mechanism and prevention. *World Journal of Cardiology*. 6:245-252.
- International Diabete Federation (IDF).** (2015). *Diabete Atlas*. 7th Edition, Brussels, Belgium, 1-15.
- Ionescu-Tirgoviste C., Gagniuc P., Gubceac E., Mardare L., Popescu I., Dima S., Militaru, M.** (2015). A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Scientific Reports*. 14: 1-14.
- Ishikawa A., Ishiguro S., Tamai M.** (1996). Changes in GABA metabolism in streptozotocin-induced diabetic rat retinas. *Current Eye Research*. 15 : 63-71.
- Jameson F.** (2000). Revised classification and criteria for diagnosis of diabetes mellitus. *Graw-Hill Companies*. 45: 5128-5188.
- Jin L., Burnett A.** (2008). NADPH oxidase: recent evidence for its role in erectile dysfunction. *Asian Journal of Andrology*. 10: 6-13.

- Joao da Rocha F., Ogurtsova K., Linnenkamp U., Guariguata L., Seuring T., Zhang P., Cavan D., Makaroff L.** (2016). IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 16 : 1-16.
- Kamat K., Kalani A., Rai S., Tota K., Kumar A., Ahmad S.** (2015). Streptozotocin Intracerebroventricular-induced neurotoxicity and brain insulin resistance : A therapeutic intervention for treatment of sporadic Alzheimer's disease (sAD)-like pathology. *Molecular Neurobiology*. 53 : 4548-4562.
- Katsumori K., Wasada T., H Kuroki, Arie H., Saeki A., Aoki K.** (1995). Prevalence of macro and micro vascular diseases in non-insulin-dependent diabetic and borderline glucose-intolerant subjects with insulin resistance syndrome. *Diabete Research and Clinical Practice*. 29:195-201.
- Kawecki C., Duca L., Blaise S., Debelle L., Maurice P.** (2015). Vieillissement matriciel et impacts vasculaires. *Hématologie*. 21 : 221-229.
- Kebièche M., Lakroun Z., Mraïhi Z, Soulimani R.** (2011). Effet antidiabétogène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens* L. et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique. *Phytothérapie*. 9 : 274-282.
- Khaddoumi B.** (2005). Analyse et modélisation de l'activité électrique du coeur dans le cas de pathologies ventriculaires. Thèse de doctorat de l'Université de Nice - Sophia Antipolis. HAL Id : tel-00357389.
- Khan M., Rawat A., Khatoon S., Hussain M., Mishrab A., Negi D.** (2018). *In vitro* and *in vivo* Antidiabetic Effect of Extracts of *Melia azedarach*, *Zanthoxylum alatum*, and *Tanacetum nubigenum*. *Integrative medicine research*. 21 : 2-21.
- Kim J., Lee S., Kang S., Sung-Ho K., Jong-Choon K., Yang M., Moon C.** (2017). Brain-derived neurotropic factor and GABAergic transmission in neurodegeneration and neuroregeneration. *Neural regeneration research*. 12 : 4-10.
- Kim Y., Young M., Colburn N., Milner J.** (2009). Bioactive food components, inflammatory targets and cancer preventive. *Cancer prevention research*. 3 : 200-208.
- Koné W., Atindehou K., Terreaux C., Hostettmann K., Traoré D., Dossod M.** (2004). Traditional medicine in Côte-d'Ivoire : screening of 50 medicinal plants for antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 93 : 43-49.

- Lee H., So-Ryoung L., Eue-Keun C., Kyung-Do H., Seil O.** (2019). Low Lipid Levels and High Variability are Associated with the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 46 : 2-35.
- Leverve X.** (2006). Stress oxydant et régulation de la glycémie : implication pour le syndrome métabolique. *Obesity*. 1: 11-15.
- Li Y.** (2014). Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. *Endocrine*. 45: 178-189.
- Lowe T., Irene P., Robins E., Geraldine S.** (1958). "The fluorimetric measurement of glutamic decarboxylase and its distribution in brain." *Journal of neurochemistry*. 1 : 8- 18.
- Ma D.** (2017). Effects of acteoside on cognitive behavior and LTP of mice induced by streptozotocin injection of lateral ventricle. *Journal of Xinjiang Medical University*. 40 : 328-333.
- Maahs D., Nadeau K., Snell-Bergeon J., Schauer I., Bergman B., West N.** (2011). Association of insulin sensitivity to lipids across the life span in people with Type 1 diabetic. *Diabetic Medicine*. 28: 148- 155.
- Magaña M., Pérez P., Morales C., Cárdenas M., Peña D., Hernández D., Rivas C.** (2019). Hypoglycemic Activity of *Tilia americana*, *Borago officinalis*, *Chenopodium nuttalliae*, and *Piper sanctum* on Wistar Rats. *Journal of Diabetes Research*. 6 :1-6.
- Magnan C., Ktorza A.** (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinologie*. 2: 241-264.
- Marieb E., Hoehn K.** (2016). Chapitre 18 : *Système cardiovasculaire dans Anatomie et physiologie humaine*. Traduction de la 8^e Edition Américaine. Edition du Renouveau pédagogique Inc. 683-771.
- Maruhashi T., Higashi Y.** (2021). Pathophysiological Association between Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction. *Antioxydants*. 13 : 4-10.
- Mashayekhi-Sardoo H., Mohammadpour A., Mehri S., Kamali H., Sahebkar A., Imenshahidi M.** (2021). Diabetes mellitus aggravates ranolazine-induced ECG changes in rats. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 21 : 2-17.
- Menon S., Goswami P.** (2007). A redox cycle within the cell cycle: ring in the old with the new. *Oncogene*. 26 :1101-1109.
- Meziane B.** (2012). Acquisition de signaux Electrocardiogrammes (ECG) à l'aide de la carte DSPACE. *Mémoire de fin d'études de l'Université Abou Bekr de Tlemcen*. 242p

- Michel D., Bonnefont-Rousselot E., Mas J., Drai P.** (2008). Biomarqueurs de la peroxydation lipidique. Aspects analytiques. *Annales de Biologie Clinique*. 66 : 605-620.
- Mima M., Greenwald D., Ohlander, S.** (2018). Environmental Toxins and Male Fertility. *Current Urology Reports*. 19 : 1-8.
- Minaz N., Razdan R., Hammock B., Mujwar S., Goswami S.** (2019). Impact of diabetes on male sexual function in streptozotocin-induced diabetic rats : Protective role of soluble epoxide hydrolase inhibitor. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 6 : 1-6.
- Misra H., Fridovich I.** (1972). Determination of the level of superoxide dismutase in whole blood. *Yale University Press New Haven*. 166 : 101-109.
- Monnier L., Thuan J.** (2007). Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes. *Revue du Praticien*. 57: 653-664.
- Monsees T., Winterstein U., Scchill W., Miska W.** (1998). Influence of gossypol on the secretory function of cultured rat sertoli cells. *Toxicon*. 36 : 813-816.
- Motta B., Kaga A., Oliveira J., Inacio M., Ferreira da Silva C., Teixeira de Sousa J., Brunetti I., Baviera A.** (2018). *In vitro* inhibition of protein glycation and advanced glycation end products formation by hydroethanolic extract and two fractions of *Simaba trichilioides* roots. *Natural Product Research*. DOI: 10.1080/14786419.2018.1537276.
- Moundipa P., Beboy E., Zelefack F., Ngouela S., Tsamo E., Schill W., Monsees, T.** (2005). Effects of *Basella alba* and *Hibiscus macranthus* extracts on testosterone production of adult rat and bull Leydig cells. *Asian Journal of Andrology*. 7: 411-417.
- Muggli F., Martina B.** (2009). Mesure de la tension artérielle et classification de l'hypertension. *Forum de Medecine Suisse*. 9 : 606-609.
- Nagai R., Murray D., Metz T., Baynes J.** (2012). Chelation : a fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications. *Diabetes*. 61 :549-559.
- Natali A., Toschi E., Baldeweg S.** (2006). Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 55: 1133–1140.
- Naureen S., Khalid H., Bukhari I., Muhammad I., Khan M., Muhammad S., Sabahat Z., Aziz-UrRehman A., Muhammad A.** (2018). Hypoglycemic, hepatoprotective and molecular docking studies of 5-[(4-chlorophenoxy) methyl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol. *Journal of the Bangladesh Pharmacological Society*. 13 : 149-156.

- Nayak P., Chatterjee A.** (2001). Effects of aluminium exposure on brain glutamate and GABA systems : an experimental study in rats. *Food and chemical toxicology*. 12 : 1285-1289.
- Nembo E., Atsamo A., Nguielefack T., Kamanyi A., Hescheler J., Nguemo F.** (2015). *In vitro* chronotropic effects of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) aqueous extract on mouse heart slice and pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Journal of ethnopharmacology*. 165: 163-172.
- Ngoula F., Wacho P., Dogmo M., Kenfack A., Kamtchouing P., Tchamboué J.** (2007). Effects of Pirimiphos-methyl (an organophosphate insecticide) on the fertility of adult male rats. *African Health Sciences*. 7 : 3-9.
- Njayou F., Moundipa P. Donfack J., Chuisseu P., Tchana A., Ngadjui B., Tchouanguép F.** (2010). Hepato-protective, antioxidant activities and acute toxicity of a stem bark extract of *Erythrina senegalensis* DC. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 4 : 738-747.
- Odebeyi O., Sofowora H.** (1978). Antimicrobial alkaloids from a Nigerian Chewing Stick (*Fagara zanthoxyloides*). *Planta Medica*. 36: 204-207.
- Odeyemi S., Dewar J.** (2020). *In Vitro* Antidiabetic Activity Affecting Glucose Uptake in HepG2 Cells Following Their Exposure to Extracts of *Lauridia tetragona* (L.f.) R.H. Archer. *Processes*. 12 : 3-10.
- OMS.** (1993). *Manuel de l'organisation mondiale de la santé. Analyse du sperme humain et de l'interaction des spermatozoïdes avec le mucus cervical*. Ed Inserm, Paris. 1-58.
- OMS.** (2013). Chapitre 1 : *Médecine traditionnelle dans Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023*. Genève. 1-27.
- Ongola E.** (2016). High prevalence and poor control of hypertension and associated cardiovascular risk factors in diabetic patients in a rural hospital in Kenya. *Journal of Hypertension*. 34 : 33-35.
- Orgah J., He S., Wang Y., Jiang M., Wang Y., Orgah E., Duan Y., Zhao B., Zhang B., Han J., Zhu Y.** (2020). Pharmacological potential of the combination of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) and *Carthamus tinctorius* (Honghua) for diabetes mellitus and its cardiovascular complications. *Pharmacological research*. 153 : 104654.
- Ou S., Kwok K., Li Y., Fu L.** (2001). *In vitro* study of possible role of dietary fiber in lowering postprandial serum glucose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 49 :1026-1029.
- Ozaki K., Terayama Y., Matsuura T., Narama I.** (2018). Effect of combined dyslipidemia and hyperglycemia on diabetic peripheral neuropathy in alloxan-induced diabetic WBN/Kob rats. *Journal of Toxicologic Pathology*. 31 : 125-133.

- Pérez M., Loyola R., Canelo F., Aranguiz A., Tapia-Monsalves C., Osorio-Fuentealba C., Quintanilla R.** (2020). NADPH oxidase contributes to oxidative damage and mitochondrial impairment induced by acute ethanol treatment in rat hippocampal neurons. *Neuropharmacology*. Doi : 10.1016/j.neuropharm.2020.108100.
- Perret-Guillaume C., Miget P., Aubry C., Gueguen R., Steyer E., Benetos A.** (2006). Contrôle de la pression artérielle par le traitement antihypertenseur chez le sujet âgé de 60 ans et plus. *La revue de médecine interne*. 27 : 285-290.
- Peter-Riesch B., Philippe J., Stalder H.** (2002). Découverte d'un diabète sucré. *Primary Care*. 2 : 284- 284.
- Peti-Peterdi J.** (2010). High glucose and renin release: the role of succinate and GPR91. *Kidney International*. 78 : 1214-1217.
- Pincemail J., Siquet J., Chapelle J., Cheramy-bien J., Paulissen G.** (2000). Evaluation des concentrations plasmatiques en antioxydants, anticorps contre les LDL oxydées et homocystéine dans un échantillon de la population liégeoise. *Annales de Biologie Clinique*. 58 : 177-262.
- Ponirakis G., Petropoulos I., Alam U. Maryam Ferdousi M., Omar Asghar O., Marshall A., Azmi S., Jeziorska M., Mahfoud Z., Boulton A., Efron N., Nukada H., Malik R.** (2019). Hypertension Contributes to Neuropathy in Patients With Type 1 Diabetes. *American Journal of Hypertension*. 32 : 5-27.
- Prabhakar V., Gupta D., Kanade P., Radhakrishnan M.** (2015). Diabetes-associated depression : The serotonergic system as a novel multifunctional target. *Indian Journal of Pharmacology*. 47 : 12-30.
- Radovits T., Korkmaz S., Mátyás C., Oláh A., Németh B., Páli S., Hirschberg K., Zubarevich A., Gwanmesia P., Li S., Loganathan S., Barnucz E., Merkely B., Szabó G.** (2015). An Altered Pattern of Myocardial Histopathological and Molecular Changes Underlies the Different Characteristics of Type-1 and Type-2 Diabetic Cardiac Dysfunction. *Journal of Diabetes Research*. 12 : 4-10.
- Ravi K., Ramachandran B., Subramanian S.** (2004). Effect of *Eugenia jambolana* seed potential of *phyllanthus niruri* (euphorbiaceae) in streptozotocin induced diabetic rats. *Sciences*. 75: 117-131.
- Resstel L., Tirapelli C., Lanchote V., Uyemura S.** (2006). Chronic ethanol consumption alters cardiovascular functions in conscious rats. *Life Sciences*. 78: 2179-2187.

- Rynjah C., Devi N., Khongthaw N., Syiem D., Majaw S.** (2017). Evaluation of the antidiabetic property of aqueous leaves extract of *Zanthoxylum armatum* DC. using *in vivo* and *in vitro* approaches.; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.04.007>.
- Sabharwal P., Binderup-Simen B., Sanacora G.** (2005). Depressed diabetics : a neuroimmunologic syndrome. *Prim Psychiatry*. 12 : 42-46.
- Sadie L., Sreekuramara K.** (2010). Protein and energy metabolism in type I diabetes. *Clinical nutrition*. 29 : 13-17.
- Sagbo I., Van de Venter M., Koekemoer T., Bradley G.** (2018). *In Vitro* Antidiabetic Activity and Mechanism of Action of *Brachylaena elliptica* (Thunb.) DC. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 14: 1-14.
- Saidu K., Onah J., Orisadipe A., Olusola A., Wambebe C., Gamaniel K.** (2000). Antiplasmodial, analgesic, and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of the stem bark of *Erythrina senegalensis*. *Journal of Ethnopharmacology*. 71: 275-280.
- Sajjad N., Ali R., Hassan S., Ganai B., Hamid R.** (2018). Oxidative stress in Neurodegeneratives diseases. *International Journal of Management, Technology and Engineering*. 8 : 22-29.
- Sakat S., Juvekar A., Gambhire M.** (2010). *In Vitro* Antioxidant and AntiInflammatory Activity of Methanol Extract of *Oxalis Corniculata* Linn. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2 : 146-155.
- Saleh N., Petursson P., Skuladottir H., Svensson A., Eliasson B.** (2012). Long-term mortality in patients with type 2 undergoing coronary angiography: the impact of glucose-lowering treatment. *Diabetologia*. 55 : 2109-2117.
- Sanaa M., El-Twab A., Mohamed H., Mahmoud A.** (2016). Taurine and pioglitazone attenuate diabetes-induced testicular damage by abrogation of oxidative stress and up-regulation of the pituitary-gonadal axis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 41 : 13-41.
- Sarkhail P., Rahmanipour S., Fadyevatan S., Mohammadirad A., Dehghan G.** (2007). Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*. 56 : 261-266.
- Scalco A., Scalco M., Azul J., Lotufo N.** (2005). Hypertension and depression. *Clinics*. 60 : 241-245.

- Scheen A., Philips J., Krzesinski J.** (2012). Hypertension et diabète : à propos d'une association commune mais complexe. *Revue Médicale de Liège*. 67 : 133-138.
- Schlumpf S., Margret A.** (1974). fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamine in milligram amounts of brain tissue. *Biochemical pharmacology*. 10 : 2437-2446.
- Schwalfenberg G., Genuis S.** (2017). The importance of magnesium in clinical healthcare. *Scientifica*. 41 : 32-69.
- Serefko A., Szopa A., Poleszak E.** (2016). Magnesium and depression. *Magnetic Resonance*. 29 : 112-119.
- Shalaby M., Abd El Latif H., El Yamani M., Galal M., Kamal S., Sindi I., Masaood R.** (2021). Therapeutic activity of sarpogrelate and dopamine D2 receptor agonists on cardiovascular and renal systems in rats with alloxan-induced diabetes. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 9 : 2-8.
- Sinha K.** (1972). Colorimetric assay of catalase. *Analyze Biochemistry*. 47: 389-394.
- Slack P.** 1987. Analytical methods manual. *British food Manufacturing industries Research Association*. 5 : 1-4.
- Sofowara A.** (1993). Chapter 2 : *Health planning in Medicinal plants and traditional medicine in Africa*. 2nd Spectrum Books Limited Ibadan Nigeria. 97-145.
- Sorriento D., De Luca N., Trimarco B., Iaccarino G.** (2018). The antioxidant therapy, new insights in the treatment of hypertension. *Frontiers in Physiology*. 9 : 258-265.
- Sow D., Konaté M., Traoré D., Bah M., Traoré B., Guindo I., Mariko M., Koné A., Sidibe A.** (2020). Hypertension Artérielle chez les Patients Diabétiques de Type 2 au Centre de Santé de Référence de la Commune I du District de Bamako. *The journal of medicine and biomedical sciences*. 21 : 84-88.
- Sowers J., Epstein M., Frohlich E.** (2001). Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Journal of Hypertension*. 37 : 1053-1059.
- Steen E., Terry B., Rivera J., Cannon L., Neely T., Tavares R., Cannon L.** (2005). Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's Disease-Is this type 2 diabetes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 7 : 63-80.
- Steiner D., Kim A., Miller K., Hara M.** (2010). Pancreatic islet plasticity: Interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*. 2 : 135-145.

- Steru L., Chermat R., Thierry J., Simon P.** (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*. 85 : 367-370.
- Stewart S., Zelinski E., Wallace R.** (2000). Age, medical conditions, and gender as interactive predictors of cognitive performance : The effects of selective survival. *The Journal of Gerontology, Series B : Psychological Sciences and Social Sciences*. 55 : 381-383.
- Sultan C., Priolet G., Benzard Y., Rosa R., Josso F.** (1982). *Techniques en hématologie*. Flammarion Médecine-sciences, 2e Edition. 1-32.
- Taboulet P.** (2010). L'ECG de A à Z - Potentiel de repos, publié chez Vigot-Maloine, ISBN-13 : 978-2-224-03101-5.
- Tanaka M., Itoh H.** (2019). Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Current Hypertension Reports*. 21: 63-72.
- Tankeu A., L. Mfeukeu Kuate L., Nganou Gnindjio C., Ankotché A., Leye A., Ondoa Bongha H., Baldé N., Dehayem M., Sobngwi E.** (2017). Spécificités de la prise en charge de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique sub-saharien. *Médecine des maladies Métaboliques*. 11 : 1-7.
- Tédong L., Djomeni Dzeufiet D., Dimo T., Asongalem A., Sokeng S., Flejou J., Callard P., Kamtchouing P.** (2007). Effet de l'extrait à l'hexane des feuilles de *Anacardium occidentale* L. (Anacardiacees) sur la fonction de reproduction chez les rats rendus diabétiques par la streptozotocine. *Pharmacognosie*. 5 : 182-193.
- Thirunavukkarasu M., Zhan L., Wakame K., Fujii H., Moriyama H., Bagchi M.** (2012). Safety of oligonol, a highly bioavailable lychee-derived polyphenolic antioxidant, on liver, kidney and heart function in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 22 : 555-559.
- Thrikawala V., Deraniyagala S., Fernando C., Udukala D.** (2018). *In vitro* α -Amylase and protein glycation inhibitory activity of the aqueous extract of *Flueggea leucopyrus* Willd. *Journal of Chemistry*. 7: 3-7.
- Trease E., Evans C.** (1989). Chapter 5: *Diabete in Pharmacognosy*. 13th edition. Bailliere Tindall London. 683-684.
- Van den Berg E., Kloppenborg R., Kessels R., Kappelle L., Biessels G.** (2009). Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity : A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica and Biophysica Acta*. 1792 : 470-481.

- Vaváková M., Uraiková Z., Trebatická J.** (2015). Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 12 : 6-12.
- Wang J., Um P., Dickerman B., Liu J.** (2018). Zinc, Magnesium, selenium and depression : A review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients*. 10 : 5-8.
- Whelton P., Barzilay J., Cushman W., Davis B., Iamathi E., Kostis J.** (2005). Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Archives of Internal Medicine*. 165 :1401-1409.
- Wierup N., Svensson H., Mulder H., Sundler, F.** (2002). The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regulatory Peptides*. 107 : 63-69.
- Wilbur K., Bernhein F., Shapiro O.** (1949). Determination of lipid peroxidation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 24: 3959-3964.
- Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.** (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27: 1047-1053.
- Wolff G., Veith F., Lomn B.** (1968). A vulnerable period for ventricular tachycardia following myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 2: 111-121.
- World Health Organization (2011).** Chapter 2 : diabetes treatment in *Diabetes : estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetes Care*. 1-7.
- World Health Organization. (2017).** *Diabetes: estimates for the year 2014 and projections for 2035*. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1-27.
- Xiao Z., Storms R., Tsang A.** (2006). A quantitative starch-iodure method for measuring alpha-amylase and glucoamylase activities. *Analytical biochemistry*. 351 : 146-148.
- Yannoutsos A., Kretz S., Slama G., Safar M., Blacher J.** (2014). Hypertension artérielle et diabète : quelle cible thérapeutique et quel choix de traitement ? *réalités en nutrition et en diabétologie*. Université Paris-Descartes, AP-HP. Centre de Diagnostic et de Therapeutae, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France. 6: 1-6.
- Ye D., Fairchild T., Vo L., Drummond P.** (2022). Painful diabetic peripheral neuropathy : Role of oxidative stress and central sensitisation. *Diabetic Medicine*. 39 : 14-29.
- Youbissi J., Djoumessi S., Nouedoui C., Ndobo P., Meli J.** (2001). Profil lipidique d'un groupe d'hypertendus camerounais noirs africains. *Médecine Afrique Noire*. 48: 305-314

Ngueguim Tsofack F., Massa Zibi B., Kouamouo J., Tchuidjan A., Dzeufiet Djomeni P., Kamtchouing P., Dimo T. (2014). Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 151 : 785-790.

Kamtchouing P., Kahpui S., Djomeni Dzeufiet P., Tédong L., Asongalem E., Dimo T. (2006). Anti-diabetic activity of methanol/methylene chloride stem bark extracts of *Terminalia superba* and *Canarium schweinfurthii* on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 104 : 306-309.

PUBLICATIONS

1. Bilanda Danielle Claude, **Bidingha à Goufani Cédric Ronald**, Dzeufiet Djomeni Paul Désiré, Fouda Bekono Yannick, Ngapout Fifen Rodrigue, Tcheutchoua Yannick, Owona Pascal Emmanuel, Wouamba Njonte Steven, Tatchou Tanfack Lucie, Dimo Théophile, Kamtchouing Pierre. (2019). Antihypertensive and antidiabetic activities of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) stem bark aqueous extract on diabetic hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 10 : 1-10.

2. **Bidingha à Goufani Cédric Ronald**, Bilanda Danielle Claude, Metchi Donfack Mireille Flore, Aboubakar Oumarou Bibi-Farouck, Mbolang Nguegan Lohik, Owona Pascal Emmanuel, Tcheutchoua Yannick Carlos, Dzeufiet Djomeni Paul Désiré, Dimo Théophile, Kamtchouing Pierre. (2022). Effects of *Erythrina senegalensis* (Fabaceae) Stem Bark Aqueous Extract in Cardiovascular Complications on Hypertensive Diabetic Rat. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*. 19 : 33-50.