

UNIVERSITÉ NATIONALE DE COTE D'IVOIRE

FACULTÉ DE PHARMACIE

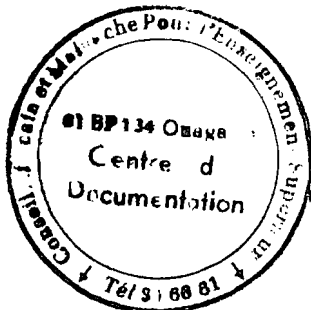
ANNÉE 1985 - 86

N° 24

**ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ACTIVITE  
UTERORELAXANTE DE DEUX PLANTES  
UTILISEES TRADITIONNELLEMENT  
EN COTE D'IVOIRE COMME ANTIABORTIFS**

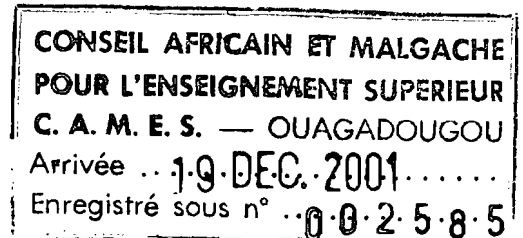
**Thèse**

PRESENTEE EN VUE DE L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE



Par

**SAWADOGO DUNI**



Soutenue publiquement

le 10.I.1986

JURY

Président : Professeur BAMBA MORIFERE  
Assesseurs : Professeur DECLUME C.  
(Directeur de these)  
Professeur DIARRA  
Docteur KONE BAMBA D.  
Docteur FOUNGBE S.

- A papa et à maman

En témoignage de mon affection, ma tendresse et ma reconnaissance pour l'exemple que vous me donnez par votre vie.

- A Limnya, Mumba, Somketa, Zinda, Dim, Saana, Jean-Paul.

A Zirin "in memoriam".

- A ma famille

- A mes amies et à tous les êtres qui me sont chers.

- A mes Juges

- Monsieur le Professeur BAMBA Moriféré,
  - . Doyen de la Faculté de Pharmacie
  - . Professeur de Pharmacie Galénique et de Législation Pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie d'Abidjan.

Vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Je vous en remercie et vous exprime ma reconnaissance pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

- Monsieur le Professeur DECLUME Christian
  - . Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Toulouse.

Vous m'avez toujours encouragée et malgré votre absence, vous avez suivi avec beaucoup d'intérêt la poursuite de ce travail.

Je vous prie d'y trouver le témoignage de ma reconnaissance.

- Monsieur le Professeur DIARRA Samba
  - . Professeur de Gynécologie-Obstétrique à la Faculté de Médecine d'Abidjan
  - . Chef de Service de la Maternité du CHU de Treichville.
  - . Commandeur de l'Ordre National de la Santé.

Vous me faites le très grand honneur de siéger parmi mes juges.

Je vous prie de croire à ma profonde gratitude.

- Madame le Docteur KONE-BAMBA Djénéba
  - . Maître-Assistant et responsable du Laboratoire de Pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie d'Abidjan.

Vos conseils très instructifs m'ont beaucoup aidée. Vous êtes un modèle pour tous les étudiants de cette Faculté.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma sincère admiration.

- Monsieur le Docteur FOUNGBE Siéko
  - . Assistant au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Pharmacie d'Abidjan.

Ce travail que vous avez dirigé est aussi le vôtre, car sans votre aide, il ne se serait jamais réalisé.

Je vous prie de croire à ma profonde reconnaissance.

- A Monsieur le Docteur AKE Assi, Directeur du Centre National de Floristique.
  
- A tous ceux qui m'ont aidée, en particulier,
  - . A Madame DIBY Jeanne
  - . A Mademoiselle KOBY Allou Clémentine
  - . A Madame le Docteur KONE-BAMBA Djénéba
  - . A Monsieur le Docteur KONE Mamourou
  - . A Monsieur VIDAL
  - . Au Personnel des Laboratoires de Pharmacognosie et de Pharmacologie de la Faculté de Pharmacie d'Abidjan.

# S O M M A I R E

---

	<u>PAGES</u>
INTRODUCTION .....	1
<u>PREMIERE PARTIE : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE</u>	
<u>CHAPITRE I : ETUDE BOTANIQUE</u> .....	3
1. RESULTATS DES ENQUETES ET CHOIX DES PLANTES A ETUDIER .....	3 3
1.1. ENQUETES .....	3
1.2. CHOIX DES PLANTES .....	3
1.3. ALSTONIA BOONEI (APOCYNACCES) .....	5
1.3.1. DESCRIPTION BOTANIQUE .....	5
1.3.2. PROPRIETES THERAPEUTIQUES .....	6
1.4. COSTUS LUCANUSIANUS (ZINGIBERACEES) ..	8
1.4.1. DESCRIPTION BOTANIQUE .....	8
1.4.2. PROPRIETES THERAPEUTIQUES .....	10
<u>CHAPITRE II : PHYSIOLOGIE DE L'UTÉRUS</u> .....	11
1. ANATOMIE MACROSCOPIQUE .....	11
1.1. GENERALITES .....	11
1.2. MORPHOLOGIE .....	11
1.2.1 FORMES ET DIMENSIONS .....	11
1.2.2. CONFIGURATION INTERIEURE .....	12

1.2.2.1.	Cavité du corps	12
1.2.2.2.	Cavité du col	14
2.	STRUCTURE	14
2.1.	TUNIQUE SEREUSE OU PERITONEALE	14
2.2.	TUNIQUE MUSCULAIRE	17
2.3.	TUNIQUE MUQUEUSE OU ENDOMETRE	17
2.3.1.	PHASE POSTMENSTRUELLE	18
2.3.2.	PHASE PROLIFERATIVE	18
2.3.3.	PHASE SECRETOIRE OU PROGESTATIVE	18
2.3.4.	MENSTRUATIONS	19
3.	CYCLES OVARIEN, UTERIN ET HYPOTHALOMO- HYPOPHYSAIRE.	19
3.1.	CYCLE OVARIEN	19
3.2.	CYCLE UTERIN	20
3.2.1.	OESTROGENES	20
3.2.2.	PROGESTATIFS	22
3.3.	CYCLE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE	22
4.	CONTRACTILITE UTERINE	23
5.	UTERUS EN GESTATION	25
6.	PHYSIOLOGIE DE LA FIBRE MUSCULAIRE LISSE	27
6.1.	ULTRASTRUCTURE	27
6.2.	CONTRACTION-RELAXATION	29
6.2.1.	POTENTIEL DE REPOS	29
6.2.2.	POTENTIEL D'ACTION	31
6.2.3.	MOUVEMENTS DU CALCIUM	31

6.2.4.	CONTRACTION-RELAXATION .....	34
6.2.5.	MODULATION DE LA CONTRACTION PAR LA PHOSPHORYLATION .....	36
6.3.	RECEPTEURS ALPHA ET BETA ADRENERGIQUES .....	36
6.3.1.	RECEPTEURS $\alpha$ (alpha) .....	38
6.3.2.	RECEPTEURS $\beta$ (bêta) .....	40
6.3.3.	ACTION DES OESTROGENES ET DE LA PROGESTERONE .....	44
7.	REGULATEURS DE LA MOTRICE UTERINE .....	45
7.1.	OCYTOCIQUES .....	45
7.1.1.	OESTROGENES .....	46
7.1.2.	PROSTAGLANDINES .....	
7.1.3.	ALCALOIDES DE L'ERGOT DE SEIGLE .....	47
7.1.4.	OCYTOCINE .....	48
	7.1.4.1. Biosynthèse- Structure .....	48
	7.1.4.2. Métabolisme .....	49
	7.1.4.3. Propriétés pharmacologiques ..	50
	7.1.4.4. Produits utilisés ..	52
	7.1.4.5. Indications Théra- peutiques et contre-indications ..	52
7.2.	SPASMOLYTIQUES .....	53
7.2.1.	PROGESTERONE .....	53
7.2.2.	ANTISPASMODIQUES A ACTION MUSCULOTROPE .....	53

	PAGES
7.2.3. ANTIPROSTAGLANDINES .....	54
7.2.4. STIMULANTS BETA ADRENERGIQUES .....	54
8. MECANISMES D'ACTION DE QUELQUES REACTIFS PHARMACOLOGIQUES UTILISES .....	55
8.1. OXYTOCINE .....	55
8.1.1. LA CONTRACTION UTERINE .....	55
8.1.2. MECANISME D'ACTION .....	56
8.2. LE CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE .....	59
8.3. LE CHLORURE DE BARYUM .....	59

## DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : ESSAIS PHYSICOCHEMIS PRELIMINAIRES ET PREPARATION DES LYOPHILISATS .....	60
1. ESSAIS PHYSICOCHEMIS .....	60
1.1. RECHERCHE DES STEROLS ET DES POLYTER- PENES .....	60
1.2. RECHERCHE DES DERIVES PHENOLIQUES .....	60
1.3. RECHERCHE DES FLAVONOIDES .....	61
1.4. RECHERCHE DES QUINONES .....	61
1.5. RECHERCHE DES ALCALOIDES .....	61
1.6. CHROMATOGRAPHIE EN COUCHE MINCE .....	62
2. PREPARATION DES LYOPHILISATS .....	63



CHAPITRE II : ESSAIS PHARMACOLOGIQUES ..... 64

1. MATERIEL ET METHODES ..... 64

    1.1. PRODUITS ET SOLUTION NUTRITIVE ..... 64

    1.2. ETUDE DE L'ACTION DE L'OCYTOCINE, DU  
         CHLORURE DE BARYUM, DU CHLORHYDRATE DE  
         PAPAVERINE ET DES LYOPHILISATS DES DIFFE-  
         RENTES PLANTES SUR L'UTERUS ISOLE DE RATE, 64

        1.2.1. PREPARATION DE L'ORGANE ISOLE ..... 64

        1.2.2. ETUDE DE L'ACTION DES DIFFERENTES  
                 SUBSTANCES ..... 65

CHAPITRE III : RÉSULTATS ..... 69

1. ESSAIS PHYSICOCHEMISTIQUES PRELIMINAIRES ..... 69

    1.1. ESSAIS EN TUBE ..... 69

    1.2. ESSAIS EN CHROMATOGRAPHIE ..... 70

2. ESSAIS PHARMACOLOGIQUES ..... 70

    2.1. TRAITEMENT STATISTIQUE DES RESULTATS ..... 70

        2.1.1. ESTIMATION DE LA MOYENNE, DE LA  
                 VARIANCE, ET DE L'ECART-TYPE ..... 70

        2.1.2. TEST  $t$  DE STUDENT ..... 71

    2.2. ACTION DE L'OCYTOCINE ..... 72

    2.3. ACTION DU CHLORURE DE BARYUM ..... 72

    2.4. ACTION DU CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE ..... 72

2.5.	ACTION DES LYOPHILISATS D'ALSTONIA BOONEI ET DE COSTUS LUCANUSIANUS EN PRESENCE DE L'OCYTOCINE .....	74
2.6.	ACTION DES LYOPHILISATS D'ALSTONIA BOONEI ET DE COSTUS LUCANUSIANUS EN PRESENCE DE CHLORURE DE BARYUM, .....	75
<u>CHAPITRE IV</u> :	DISCUSSION .....	94
	CONCLUSION .....	99
	BIBLIOGRAPHIE .....	100

## INTRODUCTION

L'absence d'enfants dans la famille africaine constitue un drame, une malédiction. La femme est le plus souvent rendue responsable de cette situation due à une forte mortalité infantile, aux avortements et aux accouchements prématurés. Parmi les nombreuses causes de ces accidents en cours de gestation, l'hypermotilité de l'utérus est souvent évoquée.

La médecine traditionnelle essaie d'y remédier par de nombreuses préparations à base de plantes. Leurs utilisations empiriques comportent de nombreux risques à la fois pour la mère et l'enfant.

La réduction de l'activité du myomètre est obtenue en pharmacologie par des bêtamimétiques et des progestatifs. Mais ils ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. Les bêtamimétiques (Salbutamol<sup>R</sup>) peuvent provoquer chez la mère :- des troubles cardiovasculaires (tachycardie, vasodilatation, hypotension)

- des modifications du métabolisme lipidique et glucidique.

Ils traversent la barrière placentaire et produisent chez le fœtus des troubles cardiaques et des altérations de la circulation utéro-placentaire (SAS et KOVACS, 1981). Les progestatifs (Duphaston<sup>R</sup>) entraînent un risque de virilisation fœtale.

La recherche de nouvelles molécules ne présentant pas ces inconvénients apparaît donc comme une nécessité en obstétrique. Les recherches sur les médicaments traditionnels permettraient peut-être de répondre à cet objectif et d'éviter en outre les inconvénients dus à leur utilisation empirique.

Notre étude a pour but la mise en évidence des propriétés utérorelaxantes d'Alstonia boonei DE WILD (Apocynacées) et de Costus lucanusianus J. BRAUN et K. SCHUM (Zingibéracées) utilisés comme antiabortifs par les praticiens.

Après une mise au point :

- sur leurs caractères botaniques et leurs propriétés en thérapeutique traditionnelle ;
- sur l'anatomie et la physiologie de l'utérus, les principaux tests (physicochimiques et pharmacologiques) et leurs résultats seront présentés.

PREMIERE PARTIE : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

-----

## CHAPITRE I : ETUDE BOTANIQUE.

### 1. RESULTATS DES ENQUETES ET CHOIX DES PLANTES A ETUDIER.

#### 1.1. ENQUETES.

Nous les avons effectuées dans la région d'Abidjan, de Bingerville et d'Aboisso. Six plantes ont été recensées et identifiées. Ce sont :

Aistonia boonei DE WILD (Apocynacées) ou Kropé en ébrié ;

Blighia sapida KOENIG (Sapindacées) ou Atuanbi en ébrié ;

Costus lucanusianus J. BRAUN et K. SCHUM (Zingibéracées) ou Angredji en ébrié ;

Kalanchoe crenata (AUDR) HAW (Crassulacées) ou Djedoue en ébrié ;

Leptaticna densiflora HOOK (Rubiacées) ; ou Wata en N'Zima ;

Rauwolfia vomitoria AFZ. (Rubiacées) ou Baka pumblé en baoulé.

Les résultats de l'enquête sont présentés dans le tableau N° 1.

#### 1.2. CHOIX DES PLANTES.

Parmi ces plantes, un certain nombre ont été l'objet d'études antérieures.

- Leptaticna densiflora inhiberait l'action contracturante de l'acétylcholine, de l'histamine, du chlorure de baryum sur l'intestin isolé de lapin (CAIMENT LE BLOND, 1957).

- Rauwolfia vomitaria s'opposerait à la contraction de l'utérus isolé de rate induite par l'ocytocine et l'acétylcholine (JAN et OTTON, 1967).

Tableau N°1 : Resumé des enquêtes ethnobotaniques

Espèce-famille	Lieu de récolte	Partie utilisée	Indications	Mode d'emploi
<u>Alstonia boonei</u> Apocynacées	Abidjan	Ecorce sèche ou fraîche du tronc	Menace d'avortement	sous forme de lavement, association possible avec les feuilles de Kalanchoe
<u>Kalanchoe crenata</u> Crassulacées	Abidjan	Feuilles fraîches	Menace d'avortement	Voie orale
<u>Costus lucanusianus</u> Zingibéracées	Bingerville	Tige sans écorce de préférence fraîche	Menace d'avortement	Voie orale
<u>Leptaticna densiflora</u> Rubiacées	Aboisso	Feuilles Ecorce des racines fraîche ou sèche	Menace d'avortement	Plante écrasée et utilisée en application locale.
<u>Rauwolfia vomitoria</u> Apocynacées	Aboisso	Feuilles	Menace d'avortement	sous forme de lavement
<u>Blighia sapida</u> Sapindacées	Aboisso	Ecorce du tronc	Menace d'avortement	Voie rectale ou orale

- Alstonia boonei antagoniserait l'acétylcholine et l'histamine sur le duodénum isolé de lapin (KUCERA et coll., 1972)

L'étude bibliographique a montré que trois plantes parmi celles recensées présentent une activité anticontracturante (Leptaticna densiflora, Rauwolfia vomitoria, Alstonia boonei). Nous avons donc essayé de vérifier l'activité utéro-relaxante d'une part d'Alstonia boonei et d'autre part de Costus lucanusianus, plante qui a été régulièrement signalée par les tradipraticiens dans la prévention des avortements.

### 1.3. ALSTONIA BOONEI : APOCYNACEES.

#### 1.3.1. DESCRIPTION BOTANIQUE.

C'est un arbre très répandu en Afrique. En Côte d'Ivoire, il se rencontre dans la zone forestière de préférence le long des cours d'eau ou également dans les galeries forestières de la savane (CRETE, 1960). C'est un arbre de 40 mètres de haut à fût droit, élargi à la base.

L'écorce est assez épaisse, granuleuse, gris jaunâtre à goût caractéristique de quinine (LETOUZEY, 1972). La cime est formée par des plateaux superposés de branches verticillées. Les feuilles sont également verticillées par groupes de 4 ou 8, lancéolées, longuement cunées à la base, élargies ou arrondies au sommet, sessiles, glabres, glauques en dessous, de 10 à 15 centimètres de long et de 4 à 8 centimètres de large (ADJANOHOUN et AKE, 1979). Les nervures sont très nombreuses.



Le fruit est un follicule linéaire atteignant 50 centimètres de long et les graines sont munies d'une touffe de poils à chaque extrémité. Comme chez la plupart des Apocynacées, on note la présence de latex blanc dans toutes les parties du végétal (Fig. N°1).

### 1.3.2. PROPRIETES THERAPEUTIQUES.

Cette plante, utilisée en médecine traditionnelle est toxique. L'intoxication se traduit par une perte progressive des forces, un état de langueur et d'amaigrissement précédant de peu la mort. Le latex, très redouté pour les yeux, est utilisé contre la filariose, pour le traitement des morsures de serpent sous forme de boisson ou en application locale après débridement de la plaie. Alstonia boonei présente des propriétés analgésiques et anthelminthiques. Le suc calmerait les maux de gorge, la toux, et serait actif contre les dermatoses. La pulpe du fruit appliquée localement permet la résorption des oedèmes (KERHARO et BOUQUET, 1950). L'écorce est fébrifuge et permet de nettoyer les fractures ouvertes, les plaies suppurées. Son décocté associé à du vin de palme a un effet galactogène. Les Ebriés conseillent aux femmes enceintes d'utiliser l'écorce sous forme de lavement pour éviter les accouchements prématurés. Pour soigner la jaunisse, les Attiés prescrivent un macéré de feuilles, d'au moins 2 heures, associées à celles de Canna indica (Cannacées) en boisson ou en bain (ADJANOHOUN et AKE, 1979). L'écorce des tiges est utilisée sous forme de macéré pour le traitement de l'ictère.

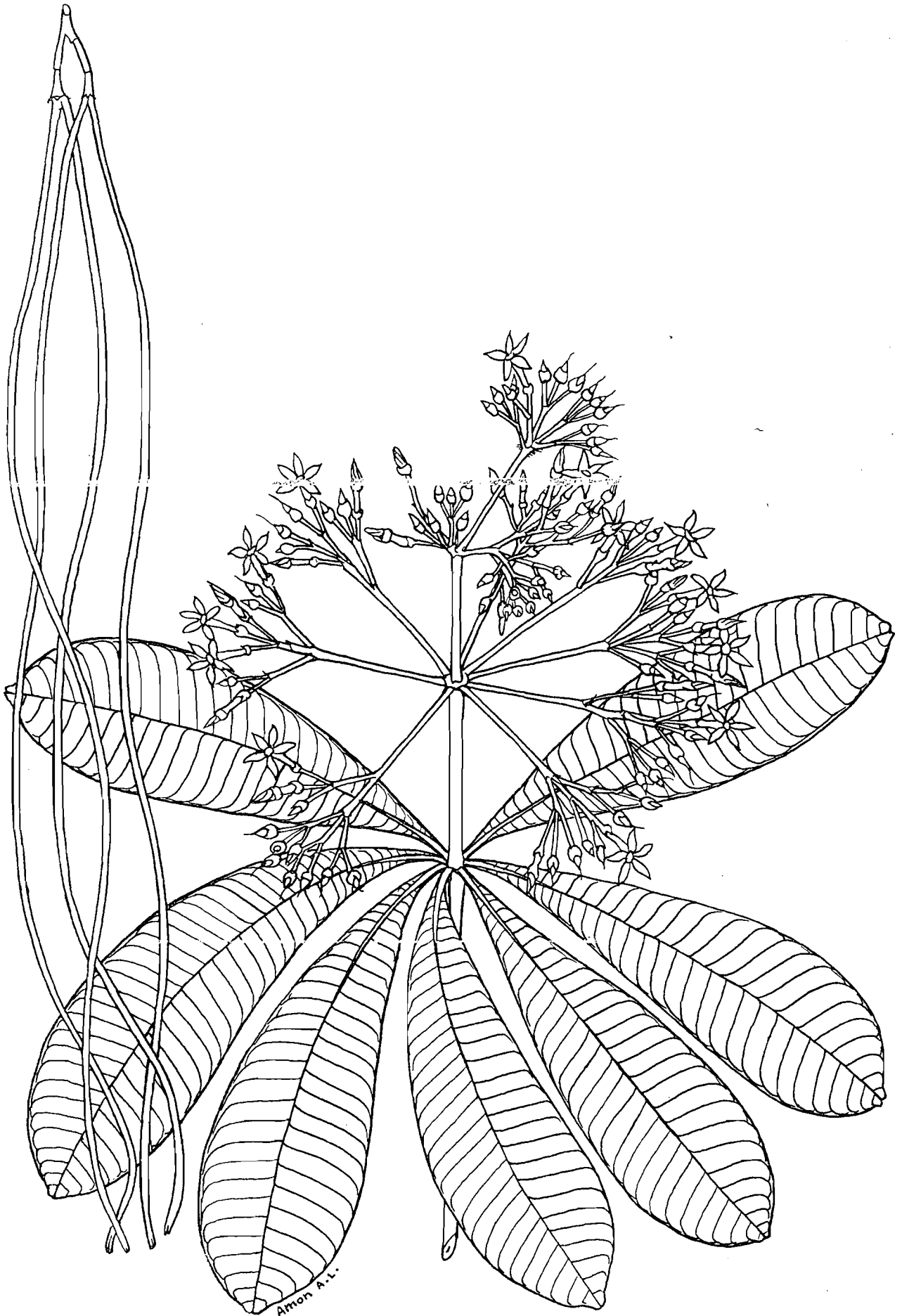


Figure N°1 : *Alstonia boonei* ( Apocynacées )

Antiblennorragique et antirhumatismal, Alstonia boonei est prescrit en friction contre les courbatures fébriles (GIGUET et Coll, 1981).

#### 1.4. COSTUS LUCANUSIANUS : ZINGIBERACEES

##### 1.4.1. DESCRIPTION BOTANIQUE.

C'est une plante herbacée signalée dans les sous-bois de la plupart des régions forestières d'Afrique Centrale et Occidentale. La tige glabre atteint 2 à 3 mètres de haut et a 2 centimètres de diamètre. Le pétiole a 5 à 20 millimètres de long, le limbe est oblancéolé, acuminié, de 20 à 25 centimètres de long et 6 à 10 centimètres de large. La face supérieure est glabre en général ou légèrement pubescente. La face inférieure est recouverte d'une pubescence soyeuse, argentée de densité variable. La gaine foliaire est glabre. Au niveau de l'insertion du pétiole, elle est entourée par une couronne membraneuse ciliée.

L'inflorescence terminale, globuleuse ou ellipsoïdale atteint une dizaine de centimètres de long. Il existe des bractées vertes, ovales, entourant 2 fleurs.

Le calice tridenté dépasse les bractées lors de la floraison. La corolle est blanche, et le labelle est aussi blanc avec des bords rouges et une ligne médiane jaune. L'ovaire est glabre. Les graines sont noires avec un arille blanc (KOECHLIN, 1964) (Fig. N°2).



Figure N°2 : Costus lucanusianus (Zingibéracées)

#### 1.4.2. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le jus de tige est utilisé en Afrique de l'Est pour ses propriétés anthelminthiques, antiblennorragiques, antiabortives et pour lutter contre les hémorragies chez les femmes enceintes. (WATT et BREYER BRANDWIJK, 1962). Il est aussi prescrit pour traiter le paludisme (BOUQUET et DEBRAY, 1974). Le jus de feuilles en collyre combat les ophtalmies et les céphalées. Il permet la résorption des oedèmes. L'inflorescence est un remède contre la tachycardie, la toux et les maux de ventre. Son décocté administré par voie orale en association avec du jus de citron et de la poudre de poivre est utilisé pour lutter contre les menaces d'avortement (ADJANOHOUN et AKE, 1979). Le Costus est en plus analgésique et fébrifuge. Il est prescrit en friction locale contre les courbatures fébriles et les rhumatismes.

x  
x     x  
   x

Nous retiendrons que les deux plantes

Alstonia boonei : Apocynacées

Costus lucanusianus : Zingibéracées

sont utilisées dans la prévention des accouchements prématurés. C'est cette propriété que nous avons voulu tester sur le modèle expérimental que constitue, l'utérus isolé de rate .

## CHAPITRE II : PHYSIOLOGIE DE L'UTÉRUS

L'utérus, appelé matrice, est un muscle creux destiné à contenir l'oeuf fécondé pendant son développement et à l'expulser quand il est arrivé à maturité. Cette fonction explique les profondes modifications qu'il subit au cours de la vie génitale.

La contractilité utérine est la force motrice qui, au cours de l'accouchement, permet la dilatation du col utérin et la progression du fœtus dans la région pelvigénitale.

### 1. ANATOMIE MACROSCOPIQUE

#### 1.1. GENERALITES

Organe impair, l'utérus est situé au centre de la cavité pelvienne, entre la vessie en avant et le rectum en arrière. Il est recouvert par les anses intestinales et est en majeure partie au dessus du vagin dans lequel il fait saillie. Son poids est de 40 à 50 grammes chez la femme nullipare et de 50 à 70 grammes chez la multipare.

#### 1.2. MORPHOLOGIE.

##### 1.2.1. FORMES ET DIMENSIONS.

L'utérus a la forme d'un cône à sommet inférieur tronqué s'engageant plus ou moins dans le dôme vaginal. Il présente, à peu près à égale distance entre la base et le sommet, un léger étranglement peu marqué en avant et sur les côtés : l'isthme utérin.

Cet isthme sépare l'utérus en deux parties :

- au dessus, le corps de forme conique aplati d'avant en arrière ;

- en dessous, le col cylindrique un peu renflé dans sa partie moyenne.

(Fig. N°3).

L'utérus a chez la femme nullipare 6,5 centimètres de long dont 3,5 pour le corps, 0,5 pour l'isthme et 2,5 pour le col. La largeur du corps est de 4 centimètres et son épaisseur de 2 centimètres. Chez la multipare, l'utérus est plus gros essentiellement au niveau du corps dont les dimensions s'accroissent d'environ 1 centimètre.

### 1.2.2 CONFIGURATION INTERIEURE.

L'utérus est un organe creux. La cavité utérine présente 2 parties (corporéale et cervicale) séparées par un rétrécissement correspondant à l'isthme.

#### 1.2.2.1 Cavité du corps.

Elle est triangulaire et est limitée par 2 bords latéraux convexes, un bord supérieur convexe chez la nullipare et concave chez la multipare, 2 angles supérieurs (droit et gauche) où s'ouvrent les trompes. Elle communique par son angle inférieur au niveau de l'isthme avec la cavité cervicale. Ses parois sont lisses.

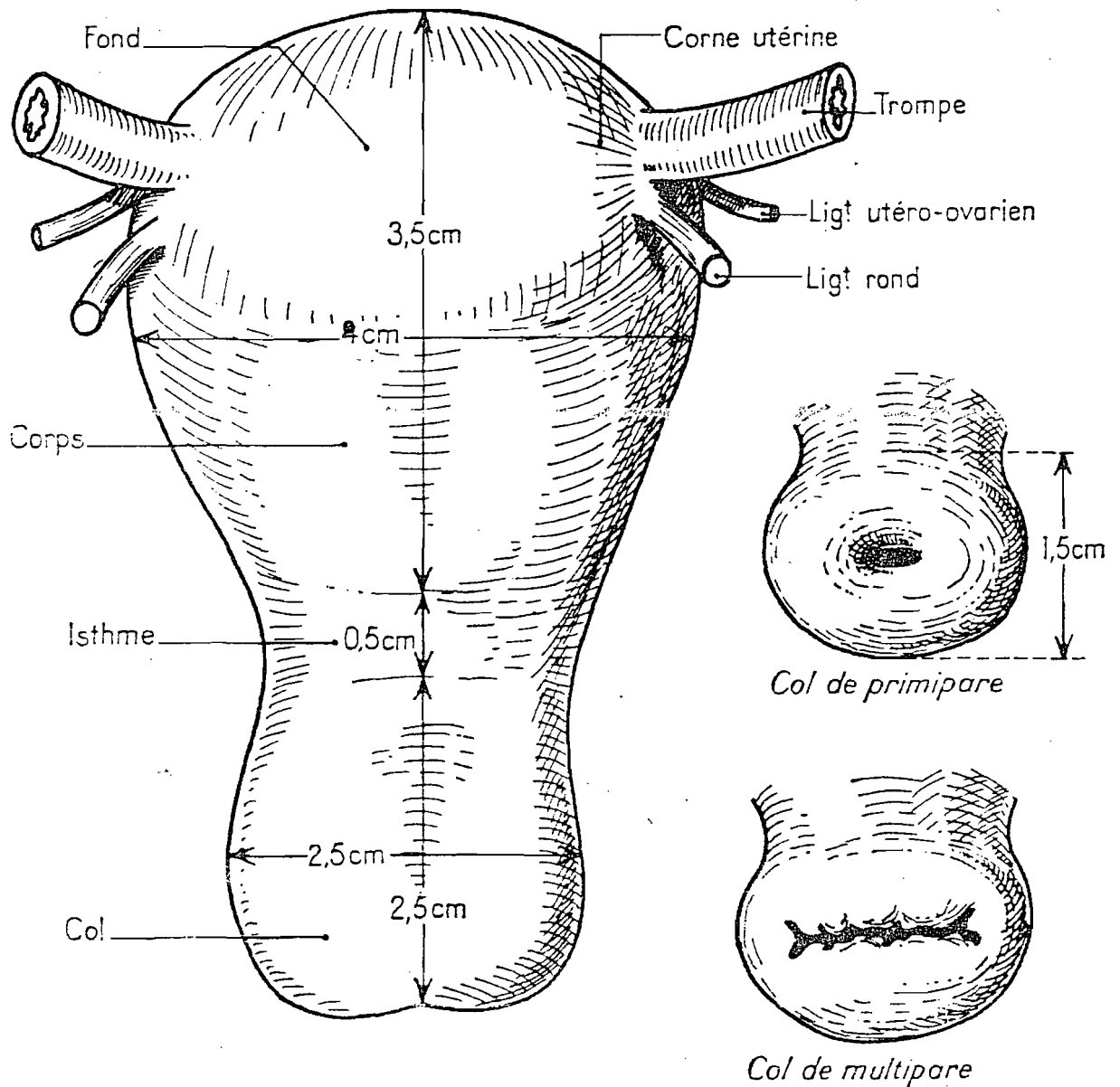


Figure N 3 : Formes et dimensions de l'utérus

(PERLEMUTER et WALIGORA, 1975).



#### 1.2.2.2. Cavité du col

Elle est fusiforme et est reliée :

- en haut à la cavité corporeale ;
- au niveau de l'isthme, à l'orifice interne du col.

Elle s'ouvre dans le vagin par l'orifice externe du col. Les parois antérieure et postérieure sont striées. Chaque paroi présente :

« une saillie longitudinale paramédiane

- des replis appelés "plis palmés" branchés sur cette saillie. L'ensemble de ces reliefs est appelé "arbre de vie".

Les saillies longitudinales et les plis palmés de chacune des faces sont décalés de façon que les parois s'engrennent et s'accolent parfaitement (Fig. N°4).

## 2. STRUCTURE

La paroi utérine est constituée par 3 tuniques (Fig. N°5).

### 2.1. TUNIQUE SEREUSE. OU PERITONEALE

Au niveau du corps, le péritoine adhère à l'utérus. Il est au contraire séparé de l'isthme et du col par un tissu lâche (ROUVIERE, 1962).

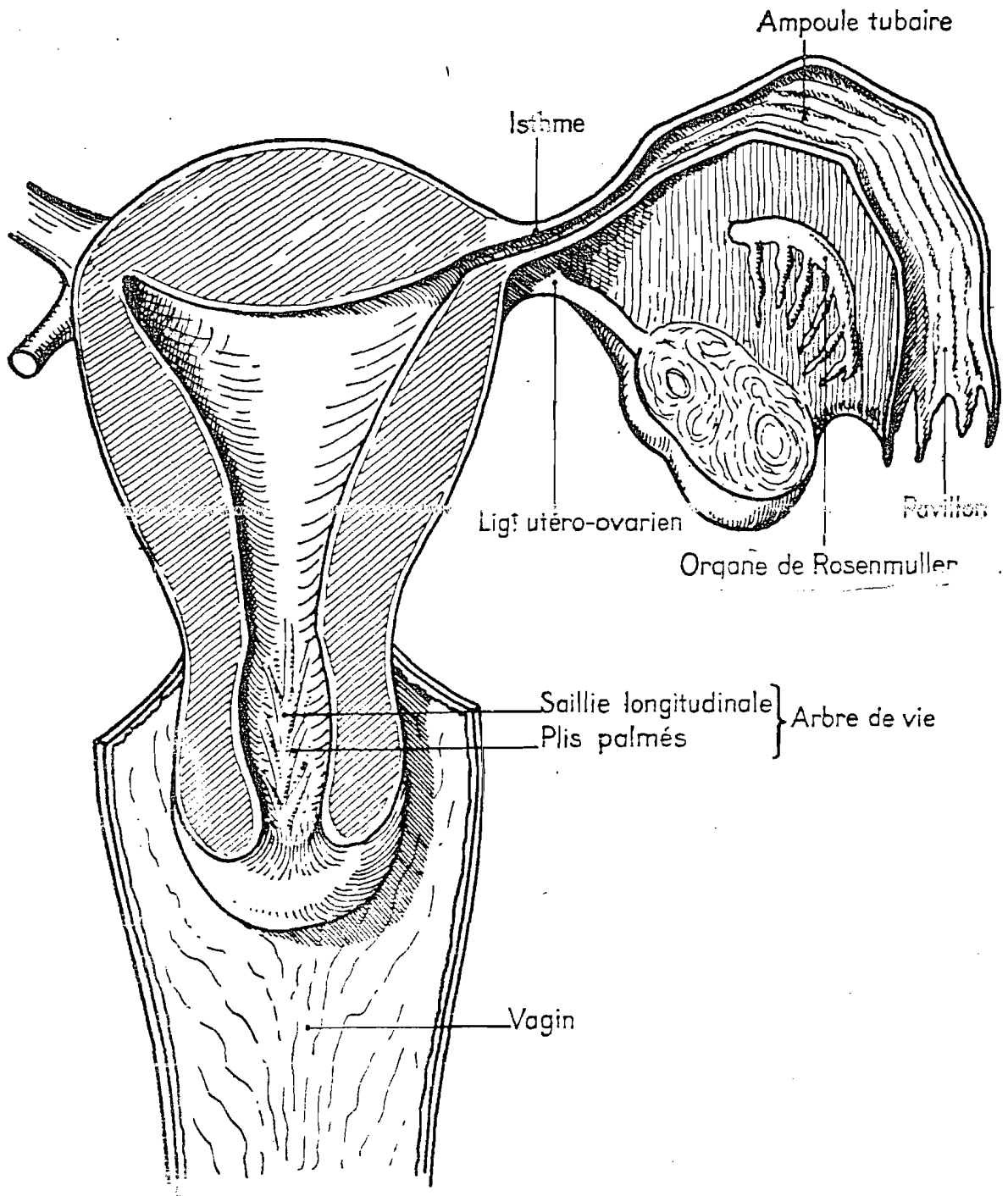


Figure N°4 : Configuration interne de l'utérus  
(PERLEMUTER et WALIGORA, 1975).

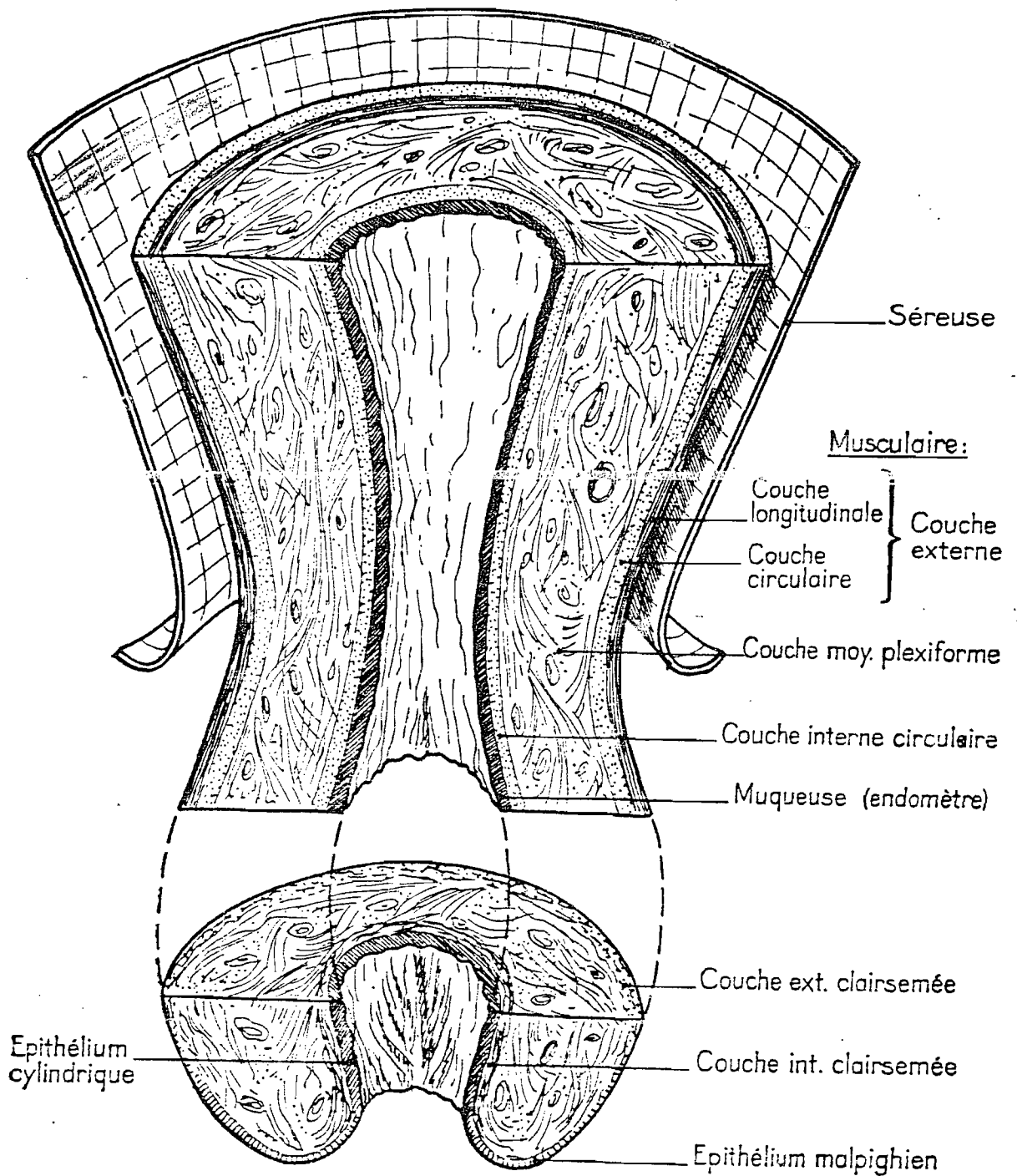


Figure N°5: Structure de l'utérus

(PERLEMUTER et WALIGORA, 1975).

## 2.2 TUNIQUE MUSCULAIRE.

Elle est divisée en 3 couches dont la disposition est variable.

\* Au niveau du corps, la paroi est épaisse et les 3 couches sont nettement individualisées.

- Dans la courbe externe, le plan superficiel est longitudinal et le plan profond est circulaire.

- La couche moyenne plexiforme est très épaisse et formée de fibres entrecroisées dans tous les sens. Leur orientation permet de les regrouper en faisceaux contenant 20 à 1000 fibres. Cette couche se caractérise aussi par l'abondance des éléments vasculaires.

- La couche interne a une orientation circulaire.

\* Au niveau du col, la paroi est moins épaisse et les 3 plans moins nets.

## 2.3. TUNIQUE MUQUEUSE OU ENDOMETRE.

Il est constitué par un épithélium de type glandulaire avec un stroma plus ou moins vascularisé en fonction des différentes phases du cycle menstruel. Son fonctionnement dépend de 2 hormones ovariennes : l'oestrogène et la progestérone, qui provoquent au niveau de l'endomètre des modifications cycliques caractéristiques au cours du cycle menstruel.

### 2.3.1. PHASE POSTMENSTRUELLE.

Cette période suit immédiatement la fin de l'hémorragie menstruelle. Elle s'étend sur 4 à 5 jours. L'endomètre desquamé au cours des menstruations précédentes est mince. Le stroma est dense, compact et les glandes sont rectilignes et étroites.

### 2.3.2. PHASE PROLIFÉRATIVE.

Elle est dominée par l'action continue des oestrogènes qui provoquent une augmentation progressive de l'épaisseur de l'endomètre. L'épithélium de surface s'épaissit ainsi que les glandes. Les mitoses cellulaires sont plus nombreuses par rapport à la phase postmenstruelle. Aucune activité sécrétoire n'est détectable au niveau des glandes. C'est la phase non sécrétoire appelée phase proliférative. Au niveau de l'ovaire au cours de la même période a lieu la maturation folliculaire avec, comme conséquence, la sécrétion d'oestrogènes.

### 2.3.3. PHASE SECRETOIRE OU PROGESTATIVE.

Au cours de cette phase, l'activité sécrétoire de l'épithélium s'accroît. Le cytoplasme des cellules glandulaires comporte des granules glycogéniques de plus en plus abondants, qu'on retrouve même dans la lumière des glandes. Il y a en même temps, une sécrétion très importante de progestérone par l'ovaire.

#### 2.3.4. LES MENSTRUATIONS.

La congestion sanguine au niveau des vaisseaux endométriaux entraîne une ischémie par vasoconstriction massive et prolongée des artères spiralées. La conséquence est une perte tissulaire fragmentaire le 1er jour. Le 2ème jour la desquamation est plus importante et elle dénude presque entièrement la surface endométriale.

La durée des menstruations est en moyenne de 4 jours puis suit une régénération rapide de l'endomètre par des divisions cellulaires sans mitose.

### 3. CYCLES OVARIEN, UTERIN ET HYPOTHALAMO -HYPOPHYSAIRE.

L'ovaire produit des hormones qui exercent leur action sur tout l'organisme et sur divers organes effecteurs dont l'utérus. Le cycle ovarien est contrôlé par le complexe hypothalamo-hypophysaire.

#### 3.1. CYCLE OVARIEN.

Il comprend 2 phases de durée égale :

- \* la phase folliculaire qui correspond à l'évolution d'un follicule et se termine à l'ovulation ;
- \* la phase lutéinique ou lutéale commence à la constitution du corps jaune et se termine par son atrophie.

Aux 2 systèmes glandulaires de l'ovaire ( thèque interne et corps jaune: ) correspondent 2 séries d'hormones. Les cellules thécales des follicules et des corps jaunes produisent les oestrogènes tandis que les cellules propres des corps jaunes secrètent la progestérone.

La production d'oestrogènes est faible au début du cycle. Elle s'accroît rapidement par la suite et présente un pic très net vers le 12ème jour. Elle subit un fléchissement après l'ovulation et passe par un 2ème sommet plus discret au cours de la phase lutéinique.

La sécrétion de progestérone débute un peu avant l'ovulation et s'accroît très vite dès le début de la phase lutéinique. Elle s'interrompt en fin de cycle.

Ainsi s'établit le cycle des hormones ovariennes.

L'ovaire est un organe à double fonction. Il est à la fois gonade produisant des gamètes et glande endocrine sécrétant des hormones.

### 3.2. CYCLE UTERIN.

Les hormones ovariennes sont des stéroïdes. Elles modifient profondément la structure de l'endomètre. (Fig. N°6)

#### 3.2.1. OESTROGENES.

Ils provoquent une congestion ou irrigation sanguine accrue et la formation d'oedème par infiltration d'eau dans les tissus.

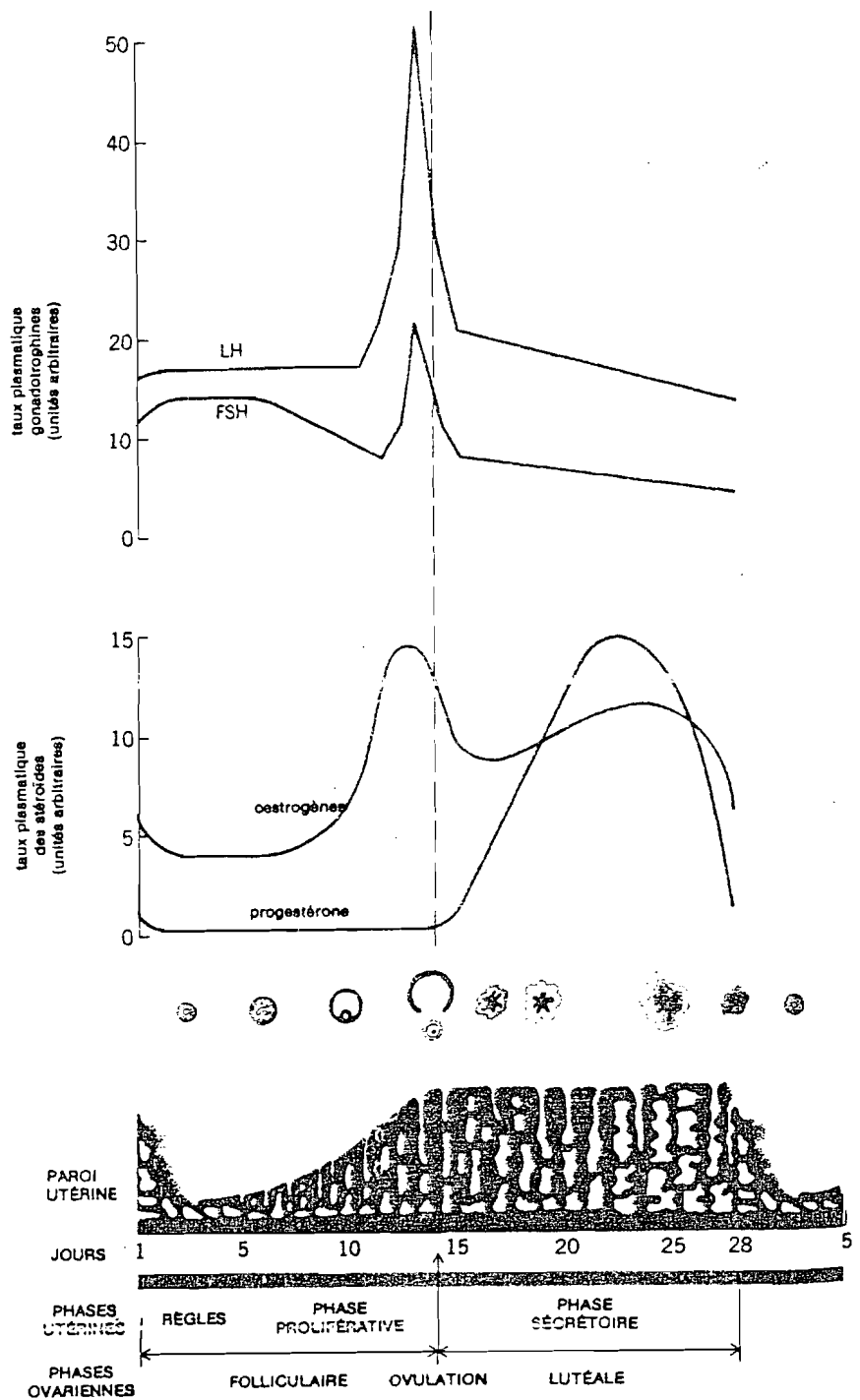


Figure N°6 : Résumé des concentrations plasmatiques hormonales, des phénomènes ovariens et des transformations utérines au cours du cycle menstruel (VANDER, 1977).



Mais la réaction la plus spectaculaire dont ils portent la responsabilité est une prolifération intense affectant tous les types cellulaires. La couche fonctionnelle se développe et les glandes s'allongent. Après l'ovulation la température corporelle s'élève de 0,5 à 1 degré Celsius. Elle est supérieure à 37 degrés.

### 3.2.2. PROGESTATIFS

Ils ne peuvent agir que si les oestrogènes ont sensibilisé l'utérus à leur action et s'ils continuent d'agir en synergie avec elle. Ils entraînent un arrêt des mitoses et déclenche la sécrétion de glycogène par les glandes utérines.

Les glandes, jusqu'alors rectilignes, deviennent sinueuses et produisent des sécrétions muqueuses. Les artérioles se spiralisent de plus en plus. La muqueuse atteint alors son épaisseur maximale. Examinée en coupe elle présente l'aspect caractéristique appelé "dentelle-utérine". En fin de cycle, si la fécondation n'a pas lieu, la rupture de l'équilibre hormonal s'accompagne d'un délabrement de la muqueuse qui correspond aux menstruations.

### 3.3. CYCLE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE.

L'hypothalamus sécrète des "releasings factors ou RF" qui sont destinés à l'adénohypophyse et qui déclenchent la libération de gonadostimulines ou de gonadotrophines hypophysaires :

- la F.S.H. (folliculo-stimulating-hormone)
- la L.H. (luteinising hormone)

Le pic de L.H. est l'élément décisif du cycle puisqu'il est le facteur essentiel de l'ovulation. Les oestrogènes contrôlent la sécrétion de L.H. et de F.S.H. en exerçant un effet "feed back" négatif. Ils agissent par l'intermédiaire de la L.H.R.F. et de la F.S.H.R.F. (luteinising hormone releasing factor et folliculo-stimulating hormone releasing factor).

#### 4. CONTRACTILITE UTERINE

La contraction utérine au cours du travail dépend de l'activité contractile de chaque fibre myométriale et de la synchronisation des contractions cellulaires.

La contractilité utérine durant la gestation est limitée par :

- la réduction de l'activité propre des fibres myométriales
- la contraction non synchrone des fibres musculaires lisses.

La parturition au contraire est marquée par une élévation de la fréquence de l'activité propre des fibres et par un fonctionnement plus synchrone de l'organe qui est animé par des contractions spontanées en l'absence d'influences hormonales ou nerveuses. Cette activité persiste en dehors de l'organisme. Elle est inhérente au muscle lui-même. C'est un muscle lisse de type unitaire, parce que de nombreuses cellules le composant ont des activités électriques synchrones, comme si elles ne formaient qu'une seule unité fonctionnelle. Les membranes des cellules adjacentes offrent une faible résistance au passage de l'activité électrique d'une cellule à l'autre. Ainsi le potentiel d'action d'une cellule peut être conduit de cellule en

---

cellule de sorte que la réponse électrique de l'ensemble des cellules est celle d'une même unité fonctionnelle. La dépolarisation spontanée de la membrane à intervalles réguliers est appelée activité "pacemaker". Cette dépolarisation entraîne la décharge du potentiel d'action quand le seuil est atteint. Une fois la repolarisation terminée, la membrane recommence à se dépolariser. Les cellules qui sont dépourvues d'activité "pacemaker" produisent des potentiels d'action à la même fréquence que les cellules "pacemaker" à cause de l'existence de jonctions de type lâche.

En outre des ondes de dépolarisation et de repolarisation beaucoup plus lentes se superposent au potentiel "pacemaker". Les phénomènes décrits résultent de l'activité électrique propre du muscle. Cette activité peut-être modifiée par des agents tels que : les nerfs, les hormones, les corps intermédiaires du métabolisme, l'étirement mécanique et de nombreuses autres substances.

L'utérus est innervé par des branches sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome. Il n'y a pas de jonctions bien individualisées entre la membrane du muscle lisse et les nerfs, comme dans le cas des muscles somatiques et des motoneurones. Sur la membrane des cellules, il y a des sites récepteurs capables de se combiner avec des médiateurs d'origine nerveuse ou hormonale. Selon le médiateur libéré, il s'agit d'un potentiel inhibiteur ou excitateur (VANDER, 1977).

## 5. UTERUS EN COURS DE GESTATION

La modification la plus considérable de l'organisme maternel au cours de la grossesse est l'augmentation de volume de l'utérus qui pèse à terme 1000 grammes. Cette modification est due à l'hypertrophie des cellules musculaires préexistantes et à la formation de nouvelles fibres au cours des premiers mois de la grossesse. Les fibres musculaires augmentent de taille et deviennent 2 à 7 fois plus larges et 7 à 11 fois plus longues qu'en dehors de la grossesse. De même la quantité de tissus conjonctif et élastique intersticiel est plus importante.

Pendant les 2 et 3 premiers mois de la grossesse, l'augmentation du volume utérin n'est pas due à la distension par le fœtus. Cette hypertrophie est attribuée à l'action des oestrogènes. L'augmentation de taille ultérieure sera en partie due à la pression exercée par les produits de la conception pendant leur croissance. Au cours des premiers mois les parois utérines deviennent plus épaisses, mais plus tard elles s'amincissent. On peut aisément palper le fœtus à travers elles.

Les fibres musculaires de la couche moyenne de l'utérus au cours de la grossesse forment en s'entrelaçant un réseau dans lequel courent les vaisseaux sanguins (WRIGHT, 1973).

En dehors de la gestation il n'y a que 28% de fibres musculaires lisses au niveau du corps utérin, 15% au niveau de l'isthme et 8% au niveau du col.

Au cours de la gestation, le pourcentage de fibres musculaires lisses utérines augmente de façon significative, sauf au niveau du col où il n'est que 10% (Fig. N°7).

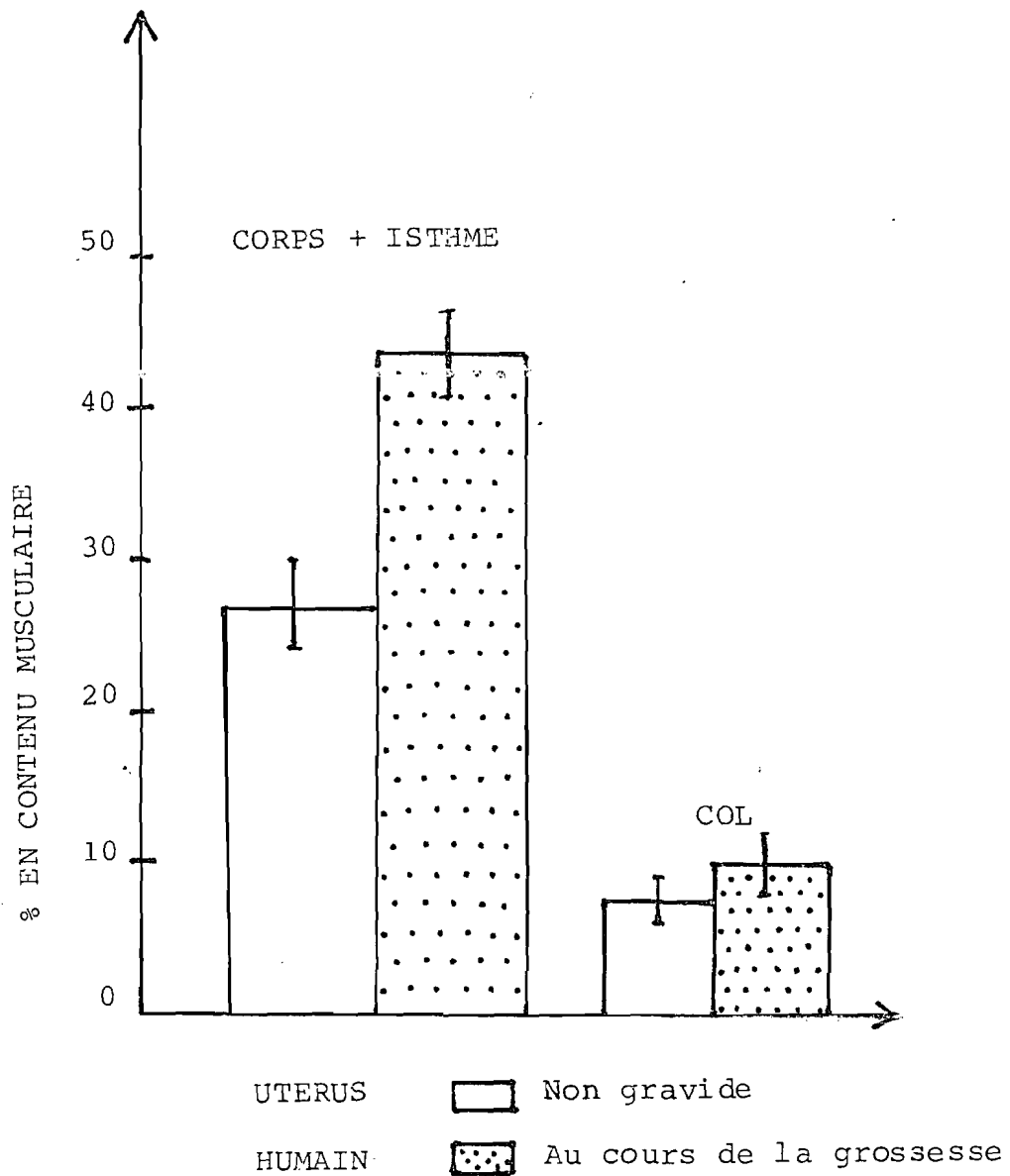


Figure N°7 : Augmentation du contenu musculaire de l'utérus au cours de la grossesse

(SCHWALN . et DUBRARSKY selon LOPES et GERMAIN, 1982)

L'importance de la densité des fibres musculaires lisses au niveau du fond et du corps utérin traduit la prédominance de la contractilité de l'utérus au niveau de ces régions. La contraction utérine à l'échelle de l'organe apparaît comme la sommation des contractions élémentaires de chaque fibre. C'est pourquoi nous décrirons la physiologie de la contraction à l'échelon cellulaire.

## 6. PHYSIOLOGIE DE LA FIBRE MUSCULAIRE LISSE UTERINE

### 6.1. ULTRASTRUCTURE.

La fibre myométriale est une cellule musculaire lisse. Parmi les éléments la constituant certains ont une très grande importance fonctionnelle :

- la membrane plasmique et ses invaginations appelées vésicules de surface ou "calveolae" ;
- les mitochondries ;
- le réticulum sarcoplasmique.

Ces éléments régulent la contractilité cellulaire en assurant les mouvements ou la séquestration du calcium. Les protéines contractiles sont de 2 types :

- le filament épais constitué de myosine et formé par deux chaînes lourdes et quatre chaînes légères.
- le filament fin composé d'actine et de tropomyosine.

La régulation de l'interaction actine-myosine se fait au niveau de la myosine. L'existence de la troponine est contestée. (Fig. N°8).

## Région sous sarcolemmique

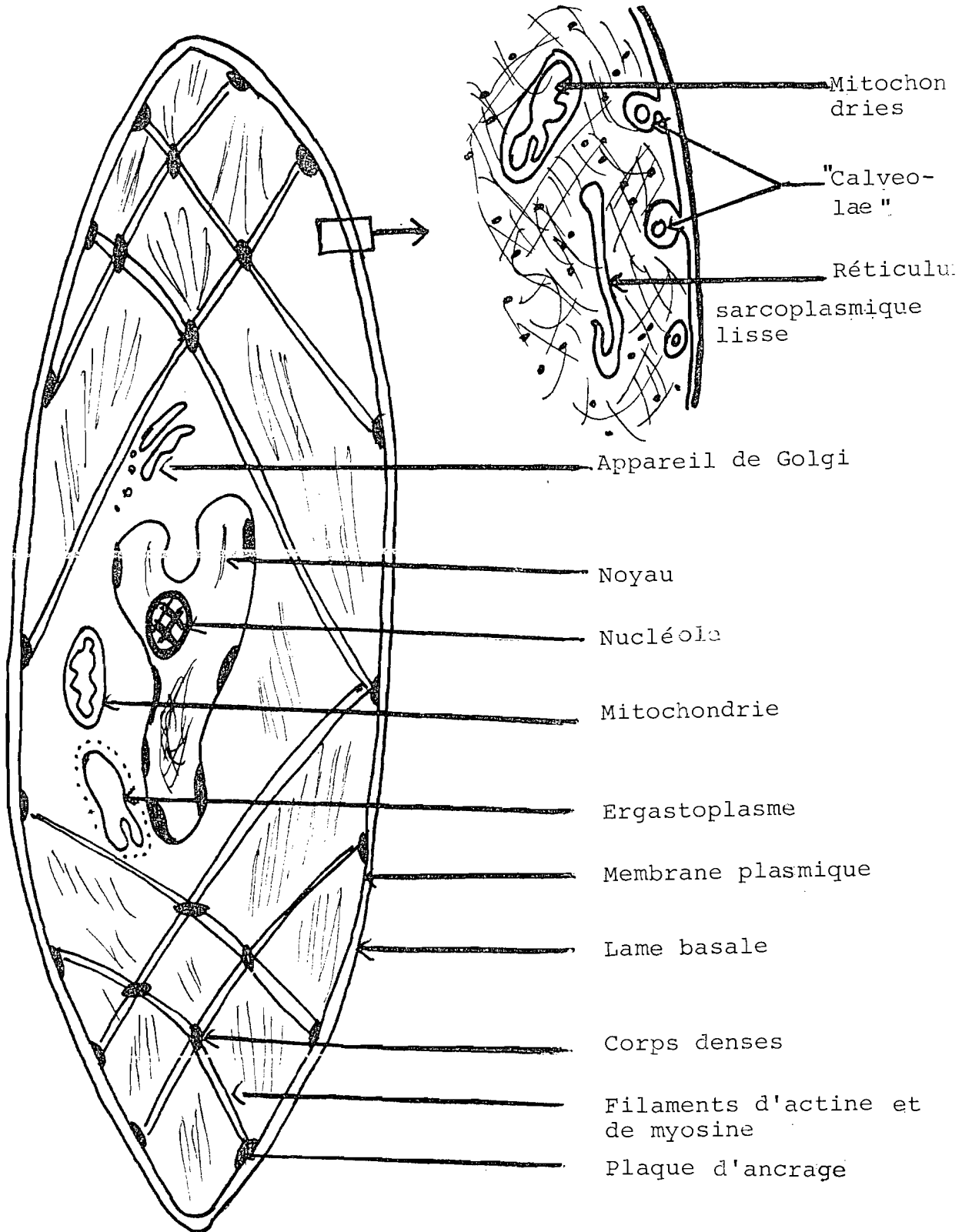


Figure N°8 : Représentation de la cellule musculaire lisse montrant les filaments d'actine et de myosine fixés aux corps denses et aux plaques d'ancrage (LOPES et GERMAIN, 1982)

## 6.2. CONTRACTION-RELAXATION.

### 6.2.1. POTENTIEL DE REPOS.

La membrane d'une fibre myométriale est polarisée comme celle des autres cellules. Les charges positives sont à l'extérieur et les charges négatives sont à l'intérieur de la cellule. Cette répartition des charges se traduit par une d.d.p. (différence de potentiel) transmembranaire qui est de 50 millivolts au repos sous influence oestrogénique.

Au repos, il y a une plus grande quantité d'ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) à l'extérieur de la cellule et d'ion potassium ( $\text{K}^+$ ) dans le milieu intracellulaire. Cette répartition inégale se fait grâce au fonctionnement de "pompes" membranaires échangeant un sodium contre un potassium. Ces ions ont tendance à diffuser passivement selon les gradients de concentration, et comme la perméabilité de la membrane au potassium est beaucoup plus forte, il en résulte une diffusion rapide des ions potassium à l'extérieur de la cellule, ce qui provoque une accumulation de charges positives sur le versant externe de la membrane et crée sa polarisation. Ce champ électrique tend à freiner le flux sortant d'ions potassium.

Il existe aussi des "pompes" électrogéniques qui permettent un transfert net de charges ioniques contre une dépense d'énergie. Les fibres myométriales présentent des variations de leur potentiel de membrane modulées par les hormones stéroïdiennes. (Fig. N°9).



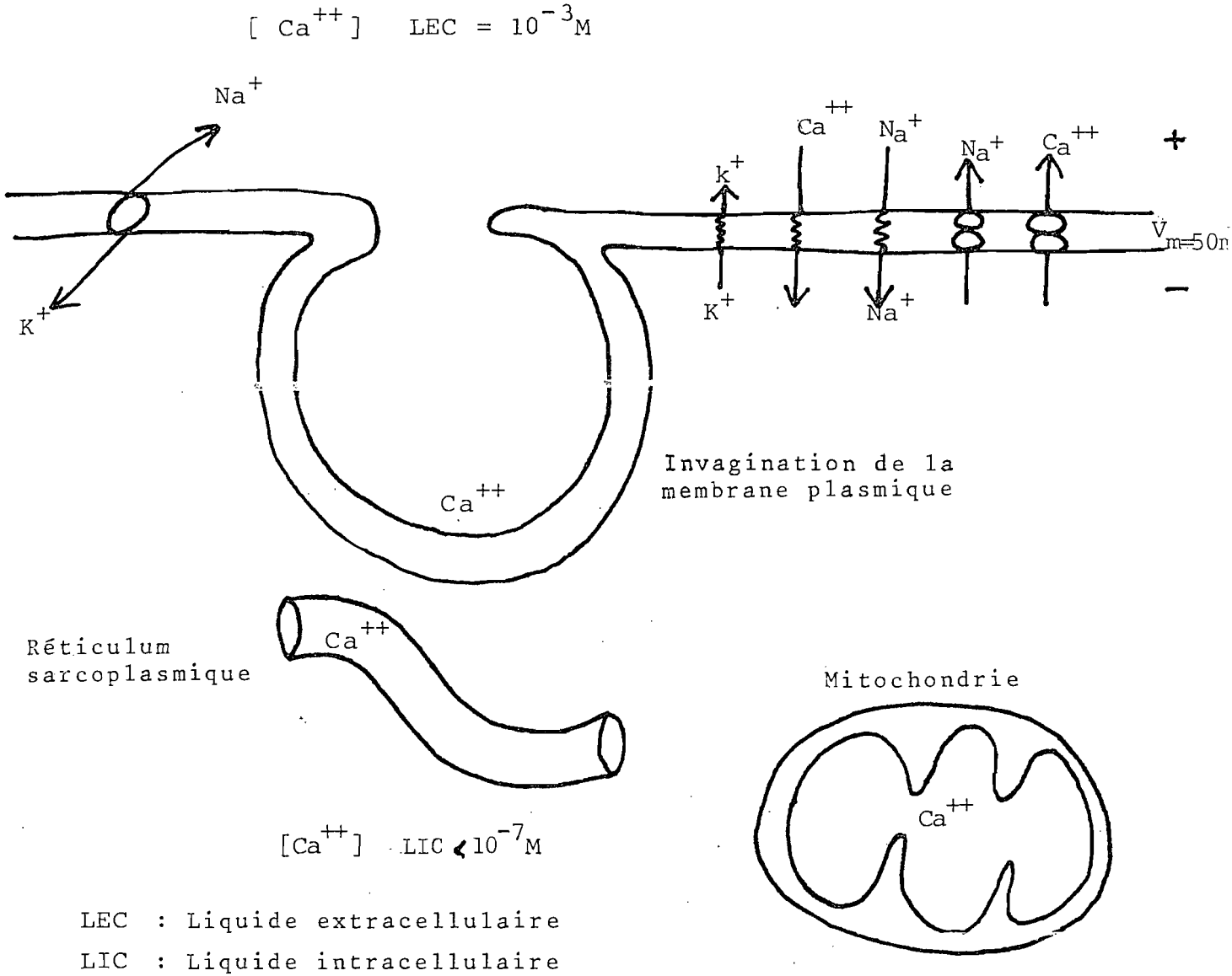





Figure N°9 : Membrane plasmique au repos

*Le potentiel de membrane est dû à la répartition inégale des ions dans les milieux intra et extracellulaires.*

(LOPES et GERMAIN, 1982).

-  Diffusion passive limitée par le champ électrique.
-  Pompe membranaire neutre.
-  Pompe électrogénique.

### 6.2.2. POTENTIEL D'ACTION.

La membrane peut de façon spontanée ou provoquée se dépolariser. Lorsque la dépolarisation atteint un certain seuil elle s'accroît très rapidement. Elle devient nulle et s'inverse : c'est le potentiel d'action. La membrane récupère ensuite sa polarité initiale.

La phase ascendante du potentiel d'action est liée à l'entrée rapide de sodium et de potassium. La repolarisation est en rapport avec la sortie secondaire de potassium (Fig. N°10)

### 6.2.3. MOUVEMENTS DU CALCIUM.

Dans le muscle strié, une grande partie du calcium nécessaire à la contraction se trouve stockée à l'intérieur des cellules dans le réticulum sarcoplasmique très développé (SCHAUB et WATTERSON, 1981). La contraction est indépendante de la concentration en calcium dans le milieu extracellulaire. Dans le muscle lisse par contre, l'apport de calcium par le milieu extracellulaire est indispensable à la contraction car le milieu intracellulaire en contient peu.

Le calcium libre du cytosol est responsable de l'initiation de différents phénomènes intracellulaires tels que : les sécrétions, les mitoses, les transports membranaires, les réactions de phosphorylation. Cette activité cesse dès que la concentration en calcium diminue et atteint le seuil limite de  $10^{-7}$  M.

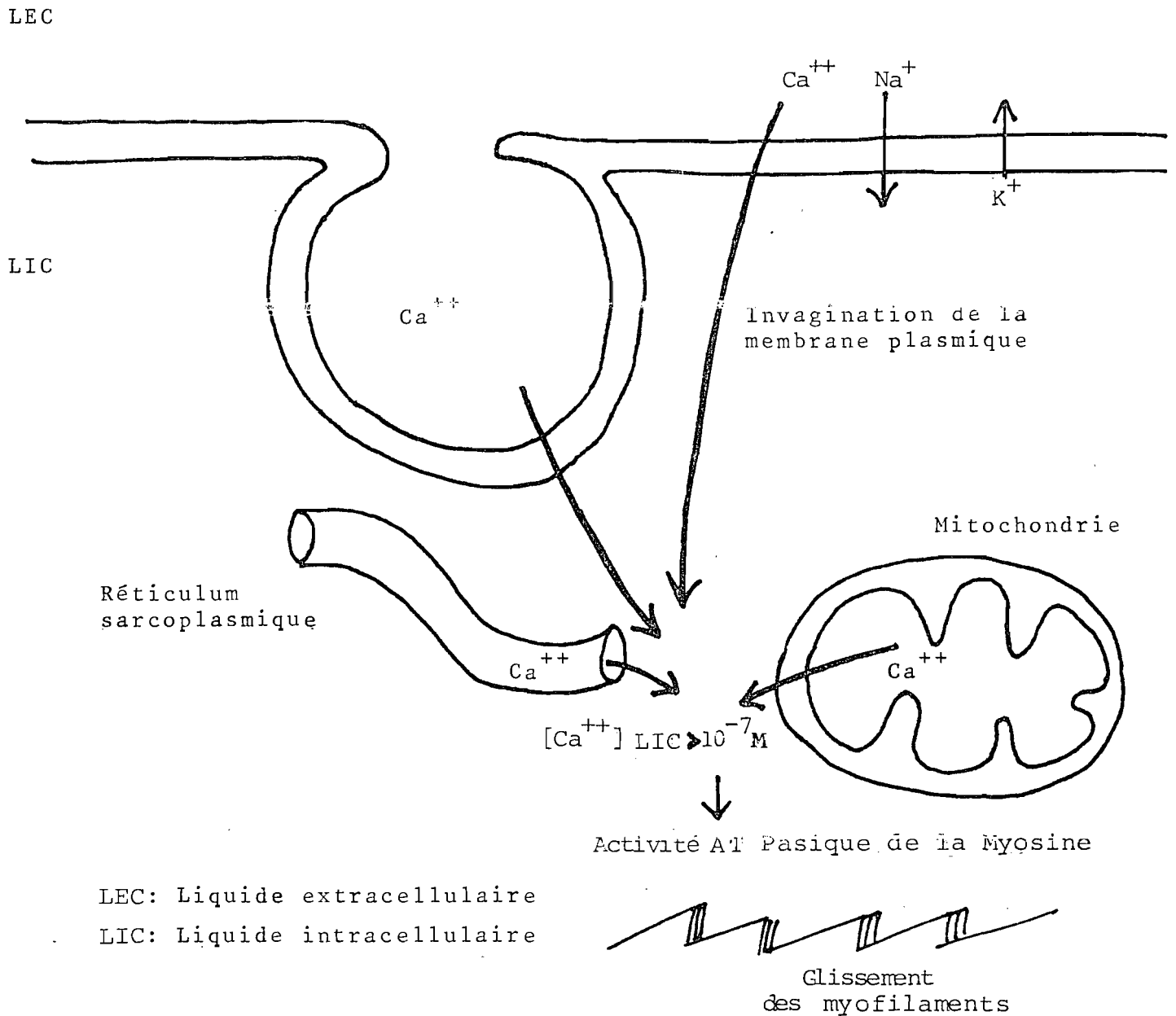


Figure N°10 : Membrane plasmique

*Sous l'effet du potentiel d'action la concentration intracellulaire de calcium libre permet l'activation de l'ATPase membranaire. (LOPES et GERMAIN, 1982).*

Dans la cellule au repos, il y a des échanges entre le calcium intra et extracellulaire. Mais le faible taux de calcium dans le cytosol est maintenu constant par une "pompe" calcique localisée dans le réticulum sarcoplasmique des muscles lisses. Il existe un autre mouvement ionique dans la cellule qui se traduit par une sortie de calcium et une entrée de potassium. Ces échanges se font selon un gradient de concentration établi par une pompe sodium-potassium dépendante.

Pour que l'activité contractile puisse commencer, un flux de calcium doit pénétrer dans la cellule. Ce mouvement se fait à travers la membrane :

- par des canaux calciques ,
- par diffusion passive ,
- par une modification des échanges entre le calcium et le sodium.

Il y a aussi une libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique . Quand la concentration calcique intracellulaire atteint  $10^{-4}M$ , les mitochondries absorbent cet ion.

La contraction dans le muscle lisse est 20 à 100 fois plus lente que dans le muscle strié. Sa régulation très complexe est à la fois hormonale et neuronale.

La première étape de cette régulation est liée au site de fixation intracellulaire du calcium. La troponine C, la calmoduline, la myosine P à chaîne légère et la parvalbumine sont des protéines à poids moléculaires oscillant entre 12 000

et 19 000. Elles se trouvent à l'intérieur des cellules. Elles possèdent une très forte affinité pour le calcium et peuvent le fixer de façon réversible.

La troponine C agit directement dans la contraction des muscles striés. Par contre dans le muscle lisse, la calmoduline stimule les réactions de phosphorylation de certaines protéines dont la myosine kinase et conduit de façon indirecte à la contraction (SCHAUB et Coll., 1983).

#### 6.2.4. CONTRACTION-RELAXATION.

La contraction résulte du glissement des filaments d'actine et de myosine les uns par rapport aux autres. La formation des liaisons actine-myosine nécessite de l'énergie. Elle est fournie par l'A.T.P.

L'actine est une molécule globulaire, ayant un site réactif capable de se combiner à la myosine. La myosine est une molécule beaucoup plus grosse. Elle a une extrémité globuleuse portée par une longue tige qui possède un site capable de se combiner avec l'actine et un autre pouvant hydrolyser l'A.T.P. En présence de magnésium, l'énergie libérée est convertie en un mouvement de pont de myosine. Ce mouvement élémentaire cause un petit déplacement des filaments fins par rapport aux filaments épais. Il faut donc, de multiples répétitions de ce cycle de base pour entraîner le raccourcissement observé au cours de la contraction musculaire.

La myosine doit se détacher de l'actine et se fixer sur un autre site. Le complexe actomyosine est reformé et le cycle se répète.

Dans les muscles lisses, le principal mécanisme de régulation de la contraction par le calcium est localisé sur la molécule de myosine. SCHAUB et WATTERSON ont découvert en 1981 une protéine kinase assurant exclusivement la phosphorylation de la myosine. Cette myosine kinase est activée par combinaison avec la calmoduline. Elle fixe le calcium lorsque son taux dans le cytosol est de  $10^{-5}$  M et ainsi la myosine kinase se met en activité.

La phosphorylation provoque un réarrangement des filaments de myosine qui se traduit par une augmentation de son affinité pour l'actine. Au cours de la grossesse, sous l'effet des oestrogènes, la quantité d'actomyosine augmente. Elle représente 50% des protéines utérines.

Lorsque la concentration en calcium dans le cytosol diminue et atteint  $10^{-7}$  M, il n'est plus fixé par la calmoduline. Une phosphatase intervient pour la déphosphorylation de la myosine.

La myosine a une affinité très importante pour les cations divalents. Après la relaxation, il est probable que le magnésium soit fixé à la myosine. Quand le niveau de calcium intracellulaire atteint  $10^{-5}$  M, le magnésium sera partiellement remplacé par le calcium.

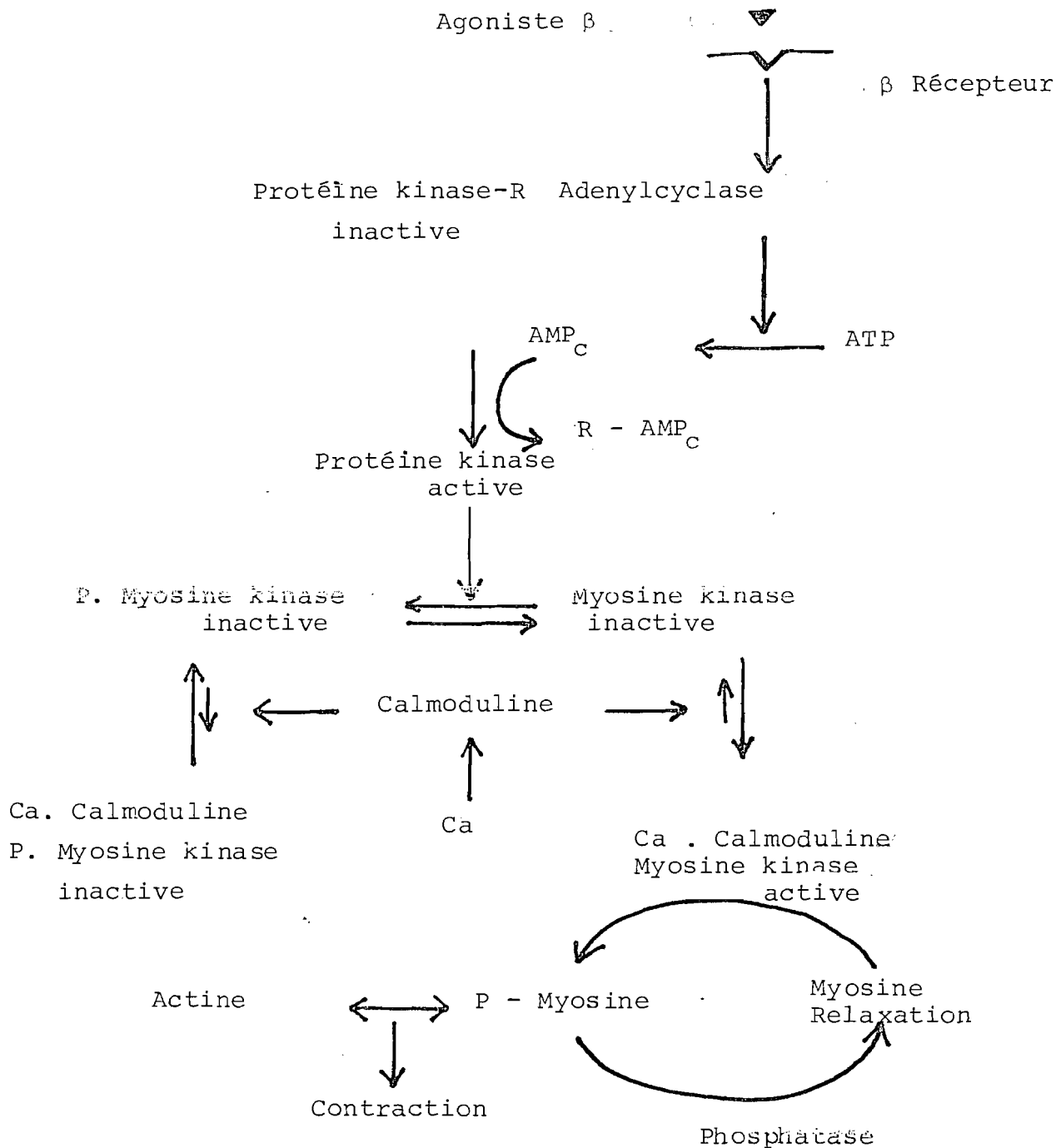
#### 6.2.5. MODULATION DE LA CONTRACTION PAR LA PHOSPHORYLATION.

En plus du mode de régulation de la contraction par des protéines telles que la calmoduline fixant de manière réversible le calcium, il existe des processus de régulation supplémentaires qui semblent pouvoir modifier la sensibilité aux mouvements du calcium. Ils font intervenir des réactions réversibles et covalentes de phosphorylation des protéines, qui sont soumises à un contrôle hormonal par l'intermédiaire de la stimulation bêta adrénergique. Les réactions de phosphorylation réversibles de la myosine-kinase modulent sa sensibilité à l'activation par la calmoduline. La stimulation bêta adrénergique de la cellule active l'AMP cyclique protéine kinase dépendante qui provoque la phosphorylation de la myosine kinase. La forme phosphorylée de la myosine kinase est insensible à l'activation par le complexe calcium-calmoduline.

La phosphorylation des protéines de la membrane cellulaire qui dépend de l'AMPc a lieu, simultanément. Elle amorce le transport des ions sodium-potassium et par conséquent accroît les échanges sodium-calcium. Le taux de calcium libre dans le cytosol diminue. Ces deux mécanismes réactionnels sont sous le contrôle de la stimulation adrénergique et aboutissent à la relaxation des cellules des muscles lisses (Fig. N°11).

#### 6.3. RECEPTEURS ALPHA ET BETA ADRENERGIQUES.

L'existence de ces récepteurs dans les muscles lisses et cardiaques innervés par le sympathique permet d'expliquer



P = Phosphorylation

R = Sous unité régulatrice de l'A.M.P cyclique protéine kinase dépendante

Figure N°11 : Régulation de la contraction du muscle par le calcium et l'AMP cyclique  
(SCHAUB et WATTERSON, 1981).



les différentes réponses de ces structures aux catécholamines.

### 6.3.1. LES RECEPTEURS ALPHA ( $\alpha$ )

La subdivision de ces récepteurs en 2 types,  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , est un concept qui s'est développé à partir de la théorie du contrôle présynaptique de la libération des neurotransmetteurs (LANGER et SHEPPERSON, 1982). Il est nécessaire de faire la distinction entre les récepteurs situés sur les terminaisons nerveuses noradrénergiques et les récepteurs modulant la réponse des muscles lisses aux catécholamines. Les premiers sont appelés récepteurs adrénérgiques présynaptiques et les derniers, postsynaptiques. La différence d'affinité entre les agonistes et les antagonistes suggère que ces 2 récepteurs ne sont pas identiques et ils prennent la dénomination suivante : récepteurs- $\alpha_1$  postsynaptiques dans les muscles lisses vasculaires,

- $\alpha_2$  présynaptiques sur les terminaisons nerveuses adrénérgiques. Tous les récepteurs postsynaptiques ne sont pas du sous-type  $\alpha_1$ . A la jonction entre un neurone effecteur du système sympathique et les artérioles, il y a des récepteurs adrénérgiques  $\alpha_1$  présynaptiques et des  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  postsynaptiques. La distribution dans le muscle lisse n'est pas homogène .

Les récepteurs  $\alpha_2$  pré et postsynaptiques ne sont pas identiques. La différence de l'activité de leurs agonistes et antagonistes le prouve.

L'activation des récepteurs postsynaptiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  se traduit par une contraction. Mais l'effet de l'adrénaline est plus important au niveau des  $\alpha_2$ . Il en est de même pour la noradrénaline, quand elle agit au niveau des  $\alpha_1$ . Il est possible que les  $\alpha_1$  modulent les réponses des neurones libérant la noradrénaline et que les  $\alpha_2$  règlent l'effet de l'adrénaline circulante libérée par la médullosurrénale.

Une différence entre les 2 sous-types de récepteurs alpha peut être mise en évidence au niveau du couplage excitation-contraction.

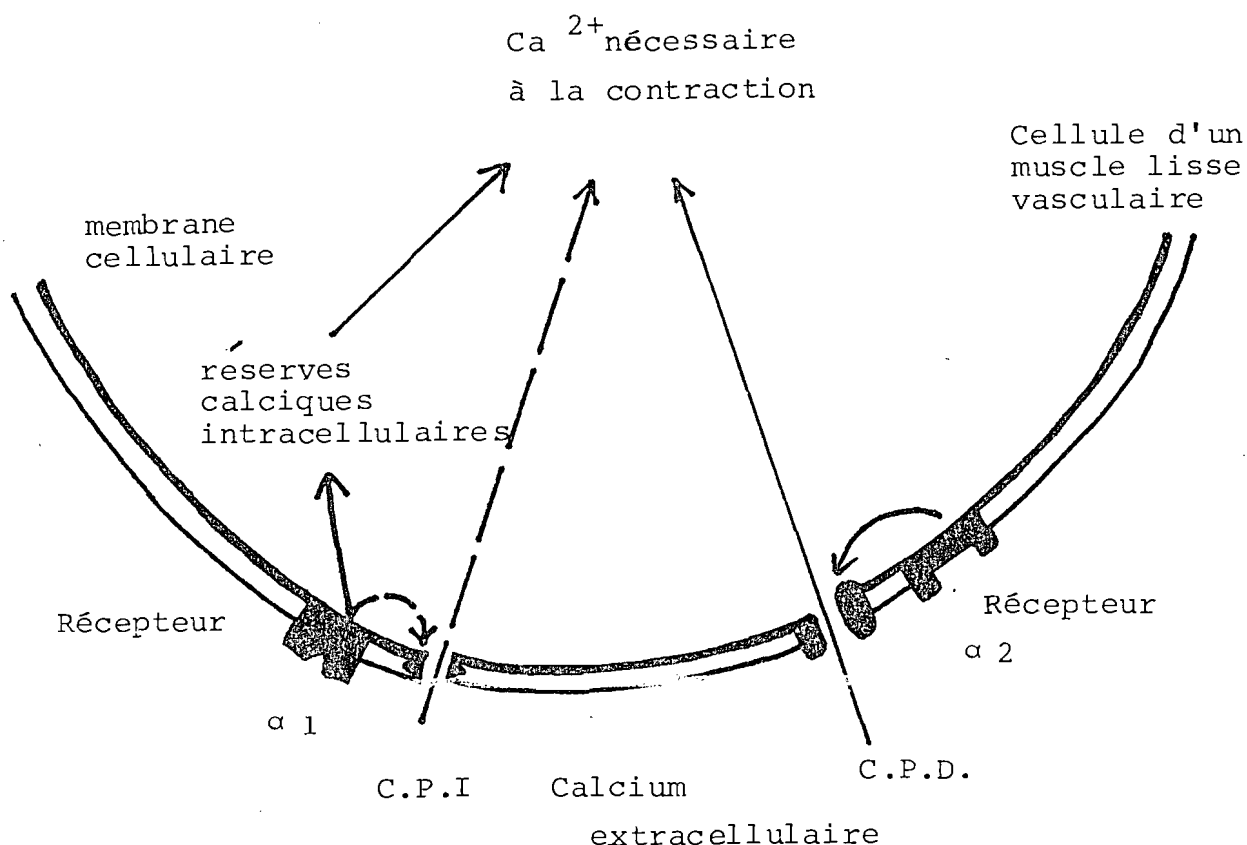
Le muscle lisse possède de très faibles réserves calciques intracellulaires. Le calcium contenu dans les espaces extracellulaires doit traverser la membrane des cellules pour y pénétrer, et ainsi la contraction peut se développer. Au moins un des canaux par lequel le calcium entre dans la cellule est relié au potentiel de membrane. Il est appelé canal calcique voltage dépendant. Ces canaux sont bloqués par les antagonistes du calcium tels que le diltiazem.

La contraction produite en réponse à l'action d'un agoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  est abolie en l'absence de calcium libre dans le milieu. Mais celle produite par la phényléphrine, agoniste des récepteurs  $\alpha_1$ , est dans le même cas partiellement réduite. En plus, la réponse modulée par les récepteurs  $\alpha_2$  est fonction de la concentration en diltiazem tandis que la réponse des agonistes  $\alpha_1$  adrénergiques est légèrement diminuée en présence de diltiazem. Ces

résultats suggèrent que l'activation des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques provoque l'ouverture d'un canal calcique voltage dépendant et bloqué par le diltiazem. Ces récepteurs ne peuvent pas induire la libération du calcium à partir des réserves intracellulaires et ils dépendent totalement de l'apport calcique du milieu extracellulaire. Par contre l'activation des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques provoque la libération du calcium à partir des réserves intracellulaires. Cette réponse ne dépend que partiellement du calcium extracellulaire. Il est probable que le calcium extracellulaire soit nécessaire à la contraction modulée par les récepteurs  $\alpha_1$  mais il entrerait par des canaux voltage indépendants et insensibles au diltiazem (Fig. N°12).

#### 6.3.2. RECEPTEURS $\beta$ (bêta).

Le muscle utérin répond par une contraction à la stimulation des récepteurs alpha et par une relaxation à celle des bêta. Les réponses varient en fonction du degré de l'imprégnation hormonale (WRIGHT, 1973). Dans l'utérus il y a une prédominance des récepteurs bêta (BORDA, 1981). Ils sont divisés en 2 catégories en fonction des différences d'affinité entre les agonistes. Les bêta<sub>1</sub> se retrouvent dans le coeur, le tissu adipeux et l'intestin, tandis que les bêta<sub>2</sub> sont localisés de préférence dans les muscles lisses utérins, vasculaires et bronchiques. Mais de très nombreux tissus contiennent à la fois des bêta<sub>1</sub> et bêta<sub>2</sub>. A l'exception de quelques molécules telles que le practolol qui est un bloquant spéci-



C.P.I. : Canal Potentiel Indépendant

C.P.D. : Canal Potentiel Dépendant

Figure N° 12 : Représentation schématique des relations entre les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  post synaptiques d'un muscle lisse vasculaire.

*L'activation des récepteurs  $\alpha_1$  pourrait ouvrir le canal potentiel indépendant et provoquer la libération du calcium à partir des réserves intracellulaires.*

*Celle des récepteurs  $\alpha_2$  ouvrirait le canal calcique potentiel dépendant (LANGER et SHEPPERSON, 1982).*

que des bêta<sub>1</sub>, LECLERC (1981) pense que la fixation d'un agoniste ou d'un antagoniste sur les bêta<sub>1</sub> ou bêta<sub>2</sub> dépend des facteurs contrôlant la biodisponibilité. Un concept attrayant suggère que l'hétérogénéité des récepteurs bêta pourrait refléter une différence pré et postsynaptique de leur distribution. Les bêta présynaptiques interviendraient dans la régulation de la libération de la noradrénaline (NAHORSKI, 1981). ARIENS (1981) pense que les récepteurs bêta de l'utérus sont pratiquement du type 2.

La stimulation bêta adrénergique se traduit par une augmentation de l'activité de l'adénylcyclase qui hydrolyse l'ATP en AMP cyclique. Elle se transloque dans la membrane cellulaire et permet la phosphorylation de protéines spécifiques membranaires.

L'effet myorelaxant des catécholamines sur le myomètre fait intervenir le système AMPc. Les nucléotides cycliques ne sont pas des médiateurs exclusifs de la cellule myométriale. Leur rôle reste très discuté (Fig. N°13).

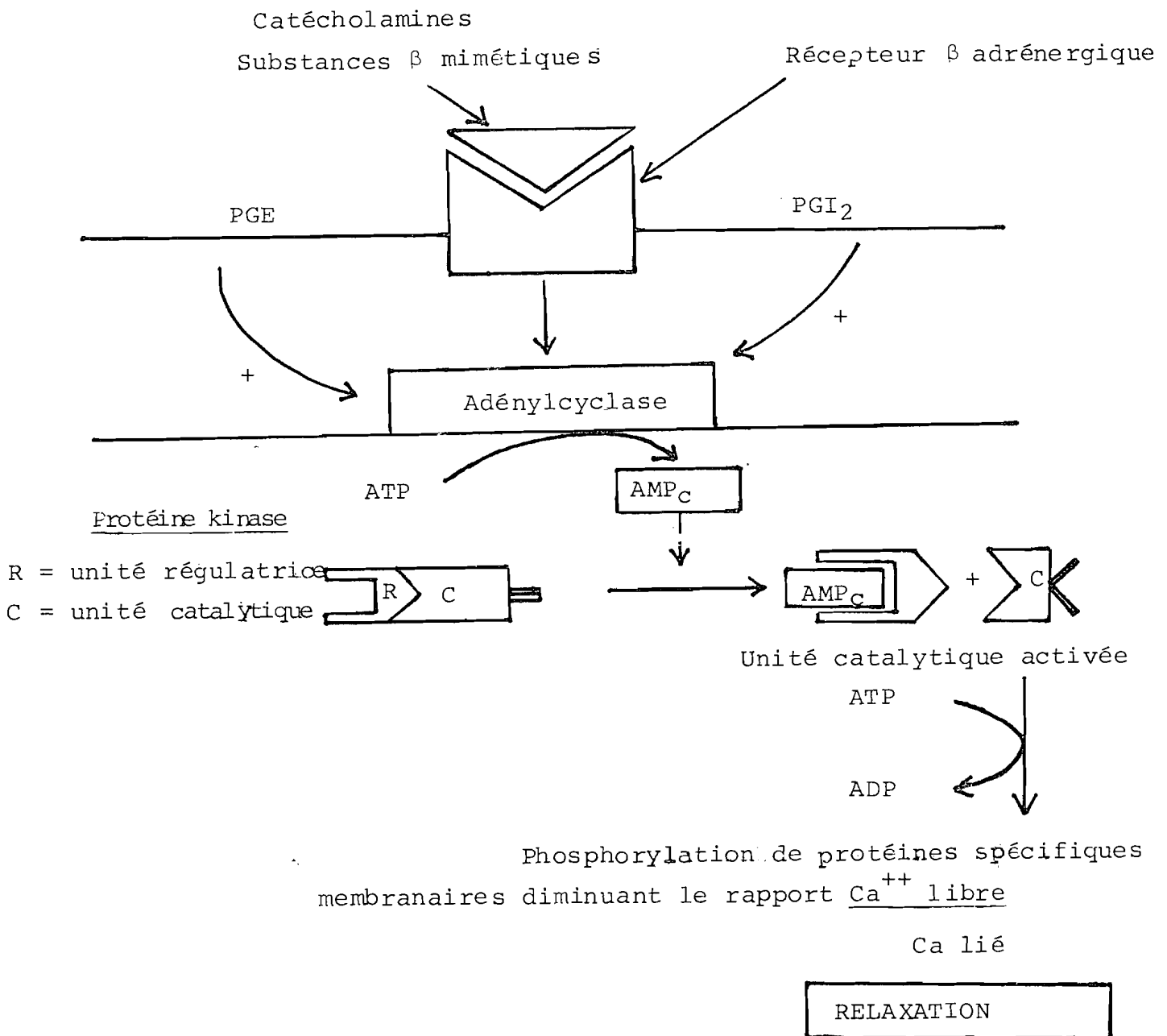


Figure N°13 : Mode d'action de certaines substances myorelaxantes ou myocontracturantes dont le point d'impact final est le système AMP cyclique

(TOUNAIRE, 1982).

### 6.3.3. ACTION DES OESTROGENES ET DE LA PROGESTERONE

Les oestrogènes augmentent le nombre mais surtout l'affinité des récepteurs alpha adrénergiques du myomètre. Cet effet peut être expliqué par l'existence de récepteurs alpha adrénergiques de réserve pour les agonistes alpha. L'action des oestrogènes se traduit par un accroissement de la sensibilité alpha adrénergique. Elle est fonction du temps et des concentrations choisies pour l'expérience. Dans les travaux de ROBERTS et coll., (1981), la concentration en récepteurs alpha adrénergiques commence à augmenter 6 heures après l'injection d'oestrogène. Ce délai suggère qu'il y a synthèse d'une macromolécule. Les oestrogènes induisent la synthèse de protéines en accélérant la transcription génétique. Ils bloquent le recaptage des catécholamines, augmentent la quantité de protéines contractiles présentes dans l'utérus. Mais ces effets ne jouent qu'un faible rôle dans l'augmentation de la réponse adrénergique.

Ces 2 types de récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , sont présents dans les membranes des cellules du myomètre à concentration égale. Des études ont montré que les oestrogènes agissent tout d'abord sur les  $\alpha_1$ . La prédominance de l'effet bêta adrénergique qui apparaît quand l'injection d'oestrogène

est suivie par celle de la progestérone n'est pas due à un changement du nombre et de l'affinité des récepteurs ou du rapport des bêta sur les alpha. La progestérone diminue la contractilité du myomètre induite par divers agonistes en hyperpolarisant la membrane plasmique ou en diminuant le taux de calcium disponible au niveau du système contractile. Ce mécanisme d'action non directement lié au récepteur explique plus probablement la relaxation du myomètre qui peut être confondue avec l'effet bêta.

## 7. LES REGULATEURS DE LA MOTRICITE UTERINE

Le myomètre est un muscle lisse qui reçoit une innervation sympathique. Mais l'influence hormonale est très importante. Elle résulte de la modulation des effets antagonistes des oestrogènes et de la progestérone et de la mise en jeu réflexe de la sécrétion posthypophysaire d'ocytocine pendant l'accouchement.

### 7.1. OCYTOCIQUES

Ce sont des molécules capables d'augmenter le tonus, la force et le rythme des contractions de l'utérus.



### 7.1.1. LES OESTROGENES.

Ils sont indispensables à la fonction contractile du myomètre. L'activité utérine réduite chez la femme ménopausée augmente sous l'action d'un traitement oestrogénique substitutif. Ils permettent l'élaboration de protéines contractiles. Ils induisent aussi la synthèse de protéine par action au niveau de gènes cibles. Ces protéines constitueraient les récepteurs de la contraction utérine ou interviendraient dans les transferts d'ions membranaires (TOURNAIRE, 1982).

Exemple : benzoate d'oestradiol (Benzogynestril<sup>R</sup>)

### 7.1.2. LES PROSTAGLANDINES.

Ce sont des acides dérivant de l'acide prostanoïque en C<sub>20</sub>. Les variantes principales du cycle déterminent les catégories A, E, F et . les subscriptes indiquent le type de double liaisons : PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>1</sub>. Elles ont été découvertes par VON EULER en 1930 dans le liquide séminal humain. Les plus courantes chez l'homme sont la PGE<sub>2</sub> et la PGF<sub>2α</sub>.

La PGF<sub>2</sub> est un puissant stimulant de la contraction du muscle lisse utérin. Elle agit sur la fréquence et l'amplitude des contractions. Les prostaglandines agissent à de très faibles concentrations.

La sensibilité de l'utérus aux prostaglandines est également soumise aux variations des hormones stéroïdiennes. Leur action est plus faible et sous dominance progestative. Les

études électrophysiologiques ont montré que les PGE et PGF provoquent une dépolarisation lente de la membrane qui permet d'initier ou d'augmenter la fréquence du potentiel d'action. La PGE<sub>1</sub> peut libérer le calcium stocké au niveau des membranes des organites intracellulaires. Elle agirait sur des mécanismes faisant intervenir le système de l'adénylcyclase.

L'administration d'inhibiteur de la prostaglandine synthétase tel que les antiinflammatoires non stéroïdiens par exemple le naproxen (Naprosyne<sup>R</sup>) réduisent l'activité de l'utérus (TOURNAIRE, 1982).

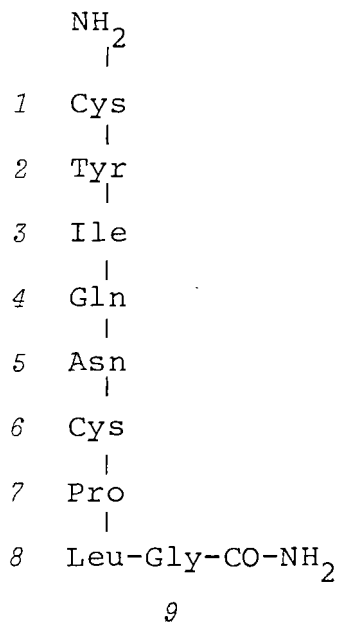
#### 7.1.3. LES ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE.

L'ergot de seigle est la forme sclérotique d'un champignon qui se développe sur certaines graminées. De tous ses alcaloïdes seul l'ergobasine ou ergométrine et son dérivé semi-synthétique la méthylergobasine ont une action ocytocique élective. La méthylergométrine est délivrée sous le nom de Méthergin<sup>R</sup>. A faible dose ils augmentent la force et le rythme des contractions utérines mais abaissent le tonus de repos du myomètre. Des doses très fortes provoquent l'apparition de contractions soutenues et une augmentation du tonus de repos. Ils sont actifs même sur l'utérus immature.

7.1.4. L'OCYTOCINE.7.1.4.1. Biosynthèse-Structure.

L'ocytocine est synthétisée dans les corps cellulaires des neurones paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus antérieur. Elle est sécrétée par la post-hypophyse ou neurohypophyse. C'est un peptide cyclique composé de 9 acides aminés.

Sa structure est la suivante :



Elle ne diffère de celle de la vasopressine que par 2 amino-acides : la leucine est remplacée par l'arginine et l'isoleucine par la phénylalanine. DU VIGNEAUD en 1956 a réalisé pour la première fois la synthèse d'une hormone peptidique :

l'ocytocine. En même temps que ces hormones, l'appareil ribosomal des neurones synthétise des protéines ou neurophysines. Il s'agit de lipoprotéines riches en cystéine de faible poids moléculaire dont la découverte est attribuée à ARCHER et FROMAGEOT en 1957. Leur rôle est de se lier à l'ocytocine afin d'en faciliter le transport du lieu de synthèse au site d'action. Les neurophysines et l'ocytocine sont accumulées dans des granules sécrétoires qui migrent le long des axones jusqu'aux terminaisons nerveuses de l'hypophyse postérieure. En réponse à des impulsions nerveuses provenant des corps cellulaires des noyaux supraoptiques et paraventriculaires, il y a une dépolarisation de la membrane des terminaisons nerveuses. Elle entraîne en présence de calcium la fusion des membranes des granules sécrétoires avec les membranes plasmiques par exocytose. Le contenu des granules est libéré dans les espaces périvasculaires.

#### 7.1.4.2. Métabolisme:

L'ocytocine et les neurophysines sont déversées dans le courant sanguin. La demi-vie de cette hormone est très brève. Elle est de 15 minutes. Elle est détruite par différents systèmes enzymatiques situés dans le foie, les reins et les organes cibles (utérus, glandes mammaires). Le rein contient une peptidase qui sépare la glycinamide en position 9 du reste de la molécule. Dans le cerveau, il y a une autre peptidase qui hydrolyse les liaisons entre les amino-acides 7-8 et 8-9.

Une amino-peptidase ou "ocytocinase" n'est trouvée que dans le sang de la femme enceinte. Elle hydrolyse les neurohormones entre le premier résidu de cystéine et la tyrosine en deuxième position. Son activité augmente progressivement à partir de la vingtième semaine de la grossesse pour atteindre des taux 10 fois supérieurs à ceux du début. La principale source de cette enzyme est le syncytiotrophoblaste (MEYER, 1977).

#### 7.1.4.3. Propriétés Pharmacologiques.

##### . Action utérotonique

L'ocytocine accroît la motricité de l'utérus mais cet effet dépend de différents facteurs .

L'activité spontanée de l'utérus et sa réponse à l'ocytocine sont conditionnées par le niveau continuellement variable des sécrétions d'oestrogène et de progestérone.

En présence d'oestrogène, l'ocytocine accroît son activité électrique et contractile. Quand le niveau d'oestrogène est faible et l'utérus immature, l'effet de l'ocytocine est très réduit. La progestérone s'oppose à l'effet stimulant de l'ocytocine.

La sensibilité de l'utérus humain à l'ocytocine augmente graduellement durant la grossesse et s'accroît brusquement pendant l'accouchement. Administrée à une période quelconque de la grossesse, l'ocytocine peut déclencher des contrac-

tions utérines ou accroître leurs forces et leurs fréquences. A forte dose, elle peut provoquer des contractions tétaniformes.

. Action sur les glandes mammaires

Les ramifications alvéolaires de la glande mammaire sont entourées d'un réseau de muscles lisses modifiés : le myo-épithélium. La contraction de ces cellules chasse le lait vers de larges confluent où il est disponible à la succion. Ces cellules myo-épithéliales sont très sensibles à l'ocytocine. Leur stimulation entraîne l'éjection du lait. Sur la souris cette propriété permet le dosage biologique de l'ocytocine.

. Action sur le système cardiovasculaire

L'ocytocine exerce un effet marqué mais transitoire et de type inhibiteur sur le muscle lisse vasculaire lorsqu'elle est administrée à forte dose chez l'homme. Elle provoque une réduction de la pression systolique et diastolique, un rougissement de la face, un accroissement du débit cardiaque. Cette phase dépressive s'accompagne par mécanisme réflexe de tachycardie. L'ocytocine est apparue au cours de la phylogénèse avant ses organes cibles : utérus et glandes mammaires.

Il n'est pas exclu qu'elle remplisse d'autres fonctions encore ignorées. Elle possède une activité intrinsèque antidiurétique ou vasopressive.

#### 7.1.4.4. Exemple de produits utilisés en Thérapeutique

- L'ocytocine naturelle sous forme d'extrait hypophysaire ou Post-hypohyse<sup>R</sup> qui possède l'activité de la vasopressine et de l'ocytocine.

- L'ocytocine synthétique ou Syntocinon<sup>R</sup> sous forme d'ampoules dosées à 2 ou 5 UI.

#### 7.1.4.5. Indications thérapeutiques et contre- indications

L'ocytocine n'est utilisée qu'en milieu obstétrical quand les contractions utérines sont absentes, insuffisantes ou anarchiques. La présence d'un obstacle mécanique, de cicatrices musculaires utérines sont toujours des contre-indications absolues. Il faut peser les avantages et les inconvénients de l'administration d'ocytocine si on note l'existence de facteurs prédisposant à la rupture utérine, aux embolies et l'impossibilité d'une surveillance médicale permanente.

Il est dangereux d'associer l'ocytocine à des ganglioplégiques, des anesthésiques généraux, des inhibiteurs de la transmission adrénargique qui potentialisent son action hypotensive.

L'hypotension, les réactions allergiques à l'extrait hypophysaire ou les ictères néonataux chez l'enfant apparaissent après l'administration d'ocytocine.

## 7.2. SPASMOLYTIQUES.

Ce sont des médicaments qui permettent de supprimer les contractions utérines.

### 7.2.1. PROGESTERONE.

Elle augmente la liaison du calcium ATP dépendant du réticulum endoplasmique. La baisse de la concentration du calcium libre intracellulaire favorise la relaxation de l'appareil contractile. La progestérone inhibe la propagation de l'activité électrique du myomètre. Elle agit au niveau des jonctions intracellulaires. L'activité utérine est désynchronisée (TOURNAIRE, 1982). Exemple, Lutogyl 25 mg<sup>R</sup>.

### 7.2.2. ANTISPASMODIQUES A ACTION MUSCULOTROPE.

Le type en est la papavérine. Ses dérivés auraient une action non démontrée sur la dilatation du col. : exemple, chlorhydrate de papavérine ou Solurutine papavérine<sup>R</sup>.



### 7.2.3. ANTIPROSTAGLANDINES

Ils appartiennent à la famille des antiinflammatoires non stéroïdiens comme l'indométacine ou Indocid<sup>R</sup>. Ce sont de puissants inhibiteurs de la motricité utérine.

### 7.2.4. STIMULANTS BETA ADRENERGIQUES

Au niveau de la fibre musculaire utérine les récepteurs membranaires sont de type bêta<sub>2</sub>. Leur stimulation provoque un relâchement musculaire. Il existe des stimulants sélectifs des récepteurs bêta<sub>2</sub>; mais aux doses nécessaires pour obtenir une inhibition des contractions utérines, les effets cardiaques dus aux récepteurs bêta<sub>1</sub> et vasculaires dus aux récepteurs bêta<sub>2</sub> qui existent au niveau des vaisseaux cardiaques et musculaires se manifestent déjà.

On utilise couramment en thérapeutique l'isoxsuprine ou Duvadilan<sup>R</sup>. Ses effets secondaires sont nombreux : bouffées de chaleur, maux de tête, tremblements, allergies. Ils provoquent une augmentation de la kaliémie et de la glycémie. Les antécédents cardiaques et les dyskaliémies représentent les contre-indications essentielles.

## 8. MECANISME D'ACTION DES REACTIFS PHARMACOLOGIQUES UTILISES.

### 8.1. L'OCYTOCINE.

#### 8.1.1. LA CONTRACTION UTERINE.

La contraction de la fibre utérine débute à partir d'une dépolarisation de + 10mV, atteint son maximum à + 50mV. Mais pour les plus fortes dépolarisations de 50 à 130 mV la contraction observée devient de moins en moins rapide et un plateau est obtenu. La différence de pente entre les 2 parties de la courbe suggère que la réponse contractile de l'utérus peut être considérée comme étant la résultante de 2 composantes.

#### \* 1ère phase

. Le courant entrant dans la membrane est porté par le calcium et le sodium. Le manganèse supprime à la fois ce courant entrant et la contraction utérine.

Une forte concentration en calcium (de l'ordre de 5 mM) provoque une augmentation de l'amplitude maximale et de l'intensité de la contraction pour un courant de dépolarisation donné. A une faible concentration (0,06 mM) l'amplitude et la durée de la contraction sont réduites. En absence de calcium, la contraction disparaît rapidement même en présence d'une

très forte dépolarisation et en dépit d'un faible courant entrant. Il est porté par le sodium et est incapable d'induire une réponse mécanique. Le courant calcique joue donc un rôle fondamental dans l'activation et le développement de la contraction.

\* 2ème phase

. Dans ce cas, il n'y a pas de courant calcique. L'existence de cette 2ème composante de la contraction en absence de courant entrant est basée sur l'hypothèse suivante : les ions calciques peuvent être libérés des réserves intracellulaires dans lesquelles ils sont stockés.

L'onde de dépolarisation active le calcium intracellulaire et le déplace de ses sites de fixation. Cette phase de contraction lente est due aux variations du potentiel de membrane et au courant sortant porté par le potassium (MIRONNEAU, 1975).

8.1.2. LE MECANISME D'ACTION.

L'effet contracturant de l'ocytocine est fonction de l'influx calcique. L'ocytocine augmente de 40 % l'amplitude de la contraction et il diminue le temps nécessaire pour atteindre le maximum. Il accroît l'intensité du courant entrant plus particulièrement de la composante calcique.

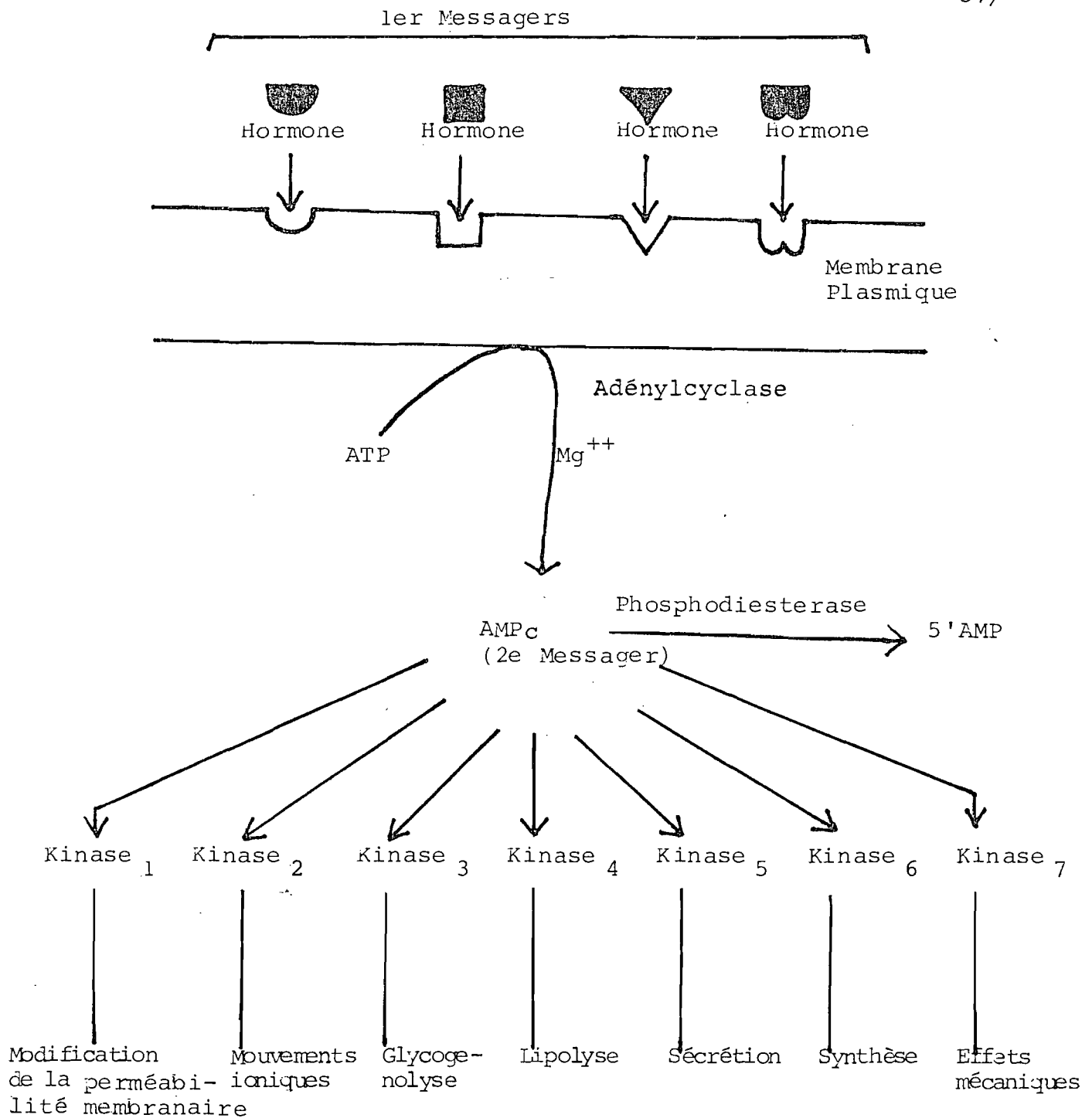


Figure N°14 : L' AMP cyclique second messenger dans l'action des hormones (BOWMAN et RAND, 1980).

L'effet stimulant de l'ocytocine, sur la contractilité de l'utérus est dû à son action sur la 1ère phase de la contraction, qui dépend de l'augmentation de l'intensité du courant calcium. La 2ème phase de la contraction n'est pas modifiée. Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle l'ocytocine agit au niveau de récepteurs situés à la surface de la membrane (MIRONNEAU, 1975).

En présence d'ocytocine le potentiel de membrane reste près du potentiel d'activation maximale (ANDERSON, 1975). La fixation de l'ocytocine favorise l'entrée du calcium qui se fixe sur la calmoduline. Les modifications transmises à la tropomyosine permettent la formation de ponts d'union entre l'actine et la myosine et la contraction apparaît.

La fixation de l'ocytocine sur son récepteur n'affecte pas l'activité de l'adénylcyclase (HARBON et Coll., 1975). Il ne modifie pas le niveau de AMPc mais inhibe son augmentation produite par l'occupation des récepteurs bêta adrénergiques (ANGLES d'AURIAC et WORCEL, 1975). L'adényl-cyclase est une enzyme présente dans la membrane plasmique de la plupart des cellules et dans celles du réticulum sarcoplasmique. En présence de magnésium elle catalyse la réaction de transformation de l'ATP en AMP cyclique ou 3'5' AMP. L'AMP cyclique ou second messenger module les réponses de l'organisme à de nombreuses hormones (Fig. N° 14). Les imprégnations oestrogéniques augmentent le nombre de récepteurs à l'ocytocine présents dans le myomètre (ROBERTS et Coll., 1981).

### 8.2. LE CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE

C'est un alcaloïde de l'opium. C'est un des plus puissants inhibiteurs connus de la phosphodiesterase qui dégrade l'AMP cyclique et le transforme en 5' AMP. Le taux d'AMP cyclique à l'intérieur de la cellule augmente ainsi que les mécanismes aboutissant au stockage du calcium, à la diminution de sa fraction libre donc à la relaxation. La papavérine appartient donc à la classe des antispasmodiques antagonistes du calcium qui provoque un découplage entre la dépolarisation et la contraction.

L'effet inhibiteur de la phosphodiesterase exercé par la papavérine n'est pas spécifique d'un tissu donné. Apparemment elle ne réagit avec aucun récepteur spécifique de la membrane plasmique.

### 8.3. LE CHLORURE DE BARYUM

Il se substitue au calcium et agit de la même façon en déclenchant la contraction. Quelquefois, il augmente la concentration en calcium disponible pour le mécanisme contractile.

## DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

-----

## CHAPITRE I : ESSAIS PHYSICOCHEMISTIQUES PRÉLIMINAIRES ET PRÉPARATION DES LYOPHILISATS

### 1. ESSAIS PHYSICOCHEMISTIQUES

Ils ont été réalisés :

- sur un macérat de 24 heures ;
  - sur un décocté de 20 minutes préparé à partir de 20 grammes de poudre de plante sèche et de 60 millilitres d'eau ;
  - sur le suc de Costus frais ;
- selon la technique de PARIS et NOTHIS (1969).

#### 1.1. RECHERCHE DES STÉROLS ET DES POLYTERPÈNES

2 millilitres de chacune des solutions sont évaporés à sec et le résidu dissout par 2 millilitres d'anhydride acétique. La solution est mise dans un tube à essais puis on verse avec précaution le long de la paroi 0,5 millilitre d'acide sulfurique concentré. L'apparition d'un anneau pourpre ou violet indique que la réaction est positive.

#### 1.2. RECHERCHE DES DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES

La présence de dérivés phénoliques se traduit par



l'apparition d'une coloration bleu-vert plus ou moins foncée lors de la mise en contact de 2 millilitres de la solution testée avec une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2%.

### 1.3. RECHERCHE DES FLAVONOIDES

Dans différents tubes à essais on met 2 millilitres de chaque solution, 5 millilitres d'alcool chlorhydrique au 1/2 et 2 à 3 copeaux de magnésium. L'apparition d'une coloration rose-rouge met en évidence la présence de flavonoïdes. L'addition d'alcool isoamylique permet de concentrer la coloration à la surface et rend la lecture de la réaction plus aisée.

### 1.4. RECHERCHE DES QUINONES

Le résidu obtenu après évaporation de 2 millilitres de chaque solution est repris par 5 millilitres d'acide chlorhydrique à 10%. La solution est portée 1 heure au bain marie bouillant et épuisée par 20 millilitres de chloroforme. Après l'addition de 0,5 millilitre d'ammoniaque dilué au 1/2, l'obtention d'une coloration rose-rouge indique que la réaction est positive.

### 1.5. RECHERCHE DES ALCALOIDES

Les réactifs à l'iodobismuthate de potassium :

(Draggendorf) et iodoiduré (Bouchardat) sont utilisés. 2 millilitres de chaque solution sont évaporés puis repris par 2 millilitres d'alcool à 60°. En présence d'une à deux gouttes de réactif, l'apparition d'un précipité

- orange pour le réactif de Draggendorf
- rouge brique pour le réactif de Bouchardat

signe la présence d'alcaloïdes.

#### 1.6. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

Nous avons utilisé les solvants indiqués ci-dessous :

- chloroforme-méthanol (9,5 - 0,5) pour la recherche des composés organiques (Pharmacopée Française IXe Edition).
- phase supérieure du mélange isobutanol-chloroforme-eau (4-2-4) pour la recherche des alcaloïdes en particulier (PARIS et MOYSE, 1976).

Les solutions à chromatographier sont constituées par les décoctés et les macérats des différentes plantes. L'acide sulfurique concentré sert de révélateur pour la recherche des composés organiques et le réactif de Draggendorf pour les alcaloïdes.

Après migration sur une hauteur de 15 centimètres le chromatogramme est séché et examiné en éclairage UV avant et après révélation.

## 2. PREPARATION DES LYOPHILISATS

L'écorce du tronc d'Alstonia boonei est séchée à l'air libre au laboratoire, découpée en petits morceaux de 4 x 4 cm et réduite en poudre.

100 g de poudre sont extraits par décoction en 2 fois 10 minutes par 500 millilitres d'eau, qui correspond à un décocté à 10%. Pour le Costus, le suc de la tige fraîche et le décocté à 10% de la plante sèche sont lyophilisés.

## CHAPITRE II : ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

### 1. MATERIEL ET METHODE

Nous décrirons les produits utilisés au cours de l'expérimentation puis la méthode expérimentale adoptée.

#### 1.1. PRODUITS ET SOLUTIONS NUTRITIVES

- .Ocytocine : Syntocinon<sup>R</sup>  
ampoule de 1 ml contenant 5 UI d'ocytocine
- .Chlorure de baryum
- .Chlorhydrate de papavérine
- .Lyophilisats - d'Alstonia boonei (Apocynacées)  
- de Costus lucanusianus (Zingibéracées)
- .Solution nutritive de Jalon

chlorure de sodium .....	9 g
chlorure de potassium ... ..	0,42 g
carbonate de sodium .....	0,5 g
glucose .....	0,5 g
chlorure de calcium .....	0,06 g
eau distillée q.s.p. ....	1 l

#### 1.2. ETUDE DE L'ACTION DE L'OCYTOCINE, DU CHLORURE DE BARYUM, DU CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE ET DES LYOPHILISATS SUR L'UTERUS ISOLE DE RATE

##### 1.2.1. PREPARATION DE L'ORGANE ISOLE

L'étude est réalisée sur des rates vierges de souche O.F.A. provenant de l'élevage du laboratoire, âgées de 6 à 8 semaines et pesant entre 130 et 180 g. Les conditions de stabulation sont les suivantes :

- 10 rates par cage
- température de 22 à 23°

- éclairage électrique pendant 12 heures (de 6 heures à 18 heures).
- boisson : eau
- aliment : granulés Ivograin

Les animaux sont traités la veille par une injection sous-cutanée d'oestradiol sous forme de Benzogynestril<sup>R</sup> à la dose de 0,05 mg/kg. Ils sont tués par un coup sur la tête. Après laparatomie médiane, les cornes utérines sont prélevées et placées dans une cupule contenant la solution nutritive à 31 degrés Celsius. Elles sont ensuite débarrassées de leur tissu adipeux. A chaque extrémité des cornes, est fixée un fil qui permet le montage dans la cuve à organe isolé.

#### 1.2.2. ETUDE DE L'ACTION DES DIFFERENTES SUBSTANCES

Pour tester chaque substance nous utiliserons 6 cornes utérines provenant de 6 rates différentes. Le dispositif expérimental est constitué par :

- un appareil Thermomix 1420 R Brown
- un cylindre enfumé tournant à la vitesse constante de 5 millimètres par seconde.
- une cuve de 10 millilitres
- un levier auxotonique (Fig. N°16 schéma de l'appareil).

Lors des manipulations les conditions opératoires sont les suivantes :

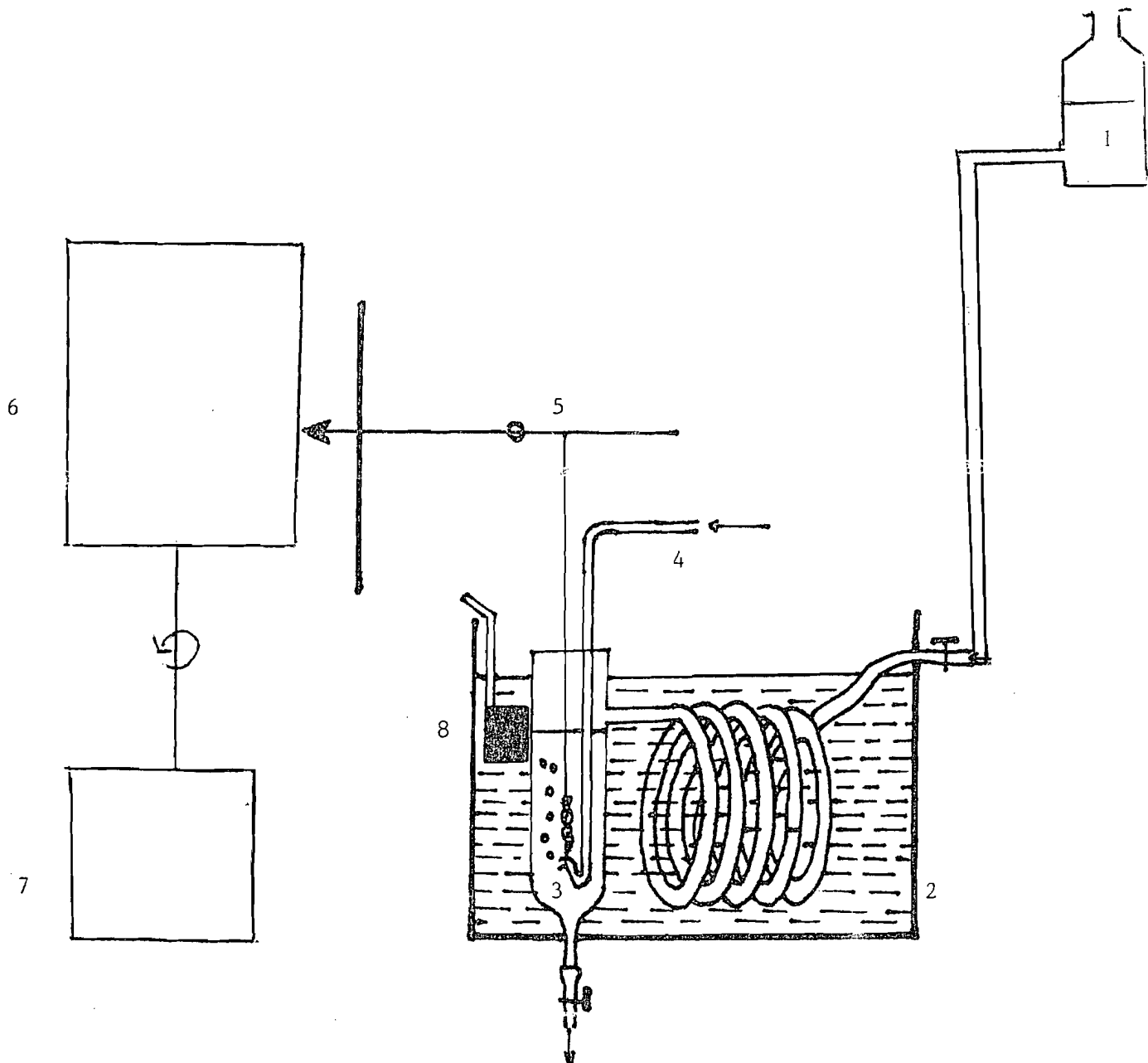


Figure N°16 : Schéma de l'appareil

- 1 : Réservoir
- 2 : Bain Marie
- 3 : Cuve à organe isolé
- 4 : Arrivée d'air par le Bulleur
- 5 : Levier auxotonique et stylet
- 6 : Cylindre enfumé
- 7 : Kymograph
- 8 : Appareil Thermomix

- La température du bain est de 30 à 31 degré Celsius.
- L'aération est réalisée à l'aide d'un bulleur Bellbul à raison d'une bulle d'air par seconde.
- 0,1 millilitre du lyophilisat remis en solution est ajouté à la cuve toutes les 3 minutes.
- Chaque administration est suivie de 3 rinçages avec le liquide de survie .
- Le temps de latence entre le montage de l'organe et le début de la manipulation est de 30 minutes.
- Par contre le temps de contact entre la substance et l'utérus est variable.

Pour l'ocytocine, il oscille entre 10 et 60 secondes.

Le lyophilisat d'Alstonia boonei est ajouté dans la cuve 30 secondes avant l'ocytocine ou le chlorure de baryum. Il est utilisé selon 2 modalités :

- . lyophilisat à concentrations croissantes et contracturants à concentration fixe.

- . lyophilisat à concentration constante de  $10^{-3}$  gramme par millilitre, et contracturant à concentrations croissantes.

Dans les 2 cas le temps de contact est de 40 à 170 secondes.

Pour le lyophilisat de Costus lucanusianus, le mode d'administration est identique au précédent lorsque nous travaillons à partir de la plante fraîche. Quand la plante est sèche, la seule modalité retenue est celle qui utilise les contracturants à dose fixe. Ce temps est sensiblement le même que lors de l'utilisation du lyophilisat d'Alstonia boonei.

L'action de la papavérine n'a été étudiée qu'en présence d'ocytocine. Le protocole d'administration est le même que celui retenu pour le décocté du Costus. Le temps de contact oscille entre 40 à 120 secondes.



## CHAPITRE III : RÉSULTATS

### 1. ESSAIS PHYSICOCHEMISTIQUES PRELIMINAIRES

#### 1.1. ESSAIS EN TUBE

Les décoctés et les macérats donnent les mêmes résultats consignés dans le tableau ci-dessous. Les essais positifs sont signalés par le signe +, les essais négatifs par le signe - et les résultats intermédiaires par le signe ±.

Tableau N°2

Composés chimiques	Plantes		
	Alstonia	Costus frais	Costus sec
Flavonoïdes	-	-	-
Quinones	-	-	-
Alcaloïdes	+	±	±
Stérols	-	-	-
Polyphénols	+	-	-
Tanins	-	+	+

## 1.2. ESSAIS EN CHROMATOGRAPHIE

La recherche des composés organiques pour le Costus lucanusianus est négative. Pour Alstonia boonei l'intensité des tâches jaune pâle est plus forte lorsque les dépôts ont été effectués à partir du décocté. Les résultats peu significatifs peuvent provenir des faibles concentrations des produits recherchés dans les solutions utilisées.

## 2. ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

### 2.1. TRAITEMENT STATISTIQUE DES RESULTATS

#### 2.1.1. ESTIMATION DE LA MOYENNE, DE LA VARIANCE ET DE L'ECART-TYPE

L'amplitude des contractions est exprimée en millimètres et en pourcentages de la contraction maximale. Les moyennes  $m$  des valeurs de  $x$ , leurs variances  $S^2$  et leurs écarts-types  $S$  sont calculés comme suit :

$$m = \frac{\sum x}{n}$$

$$S^2 = \frac{\sum (x-m)^2}{n-1}$$

$$S = \sqrt{S^2}$$

$n$  = effectif total

Les moyennes sont comparées à l'aide du test  $t$  de Student.

### 2.1.2. TEST $t$ DE STUDENT

$$t_c = \frac{|m_A - m_B|}{\sqrt{\left( \frac{S_{XA}^2}{n_A} + \frac{S_{XB}^2}{n_B} \right) \frac{n_A + n_B}{n_A \cdot n_B (n_A + n_B - 2)}}$$

$m_A$  = moyenne obtenue par l'utilisation d'un contracturant seu

$m_B$  = moyenne obtenue par l'utilisation d'un contracturant en présence de lyophilisat d'Alstonia boonei ou de Costus lucanusianus

$S_{XA}$  et  $S_{XB}$  = écart-type des échantillons A et B

$n_A$  et  $n_B$  = effectif total dans les groupes A et B

Nous travaillons au seuil de risque  $\alpha = 0,05$  et  $t_{\alpha} 2,7$ .

Lorsque  $t_c$  ( $t$  calculé) est inférieur au  $t$  théorique ( $t_{\alpha}$ ) donné par la table de Student, la différence entre les 2 moyennes n'est pas significative. Dans le cas contraire ( $t_c > t_{\alpha}$ ) les paramètres comparés sont différents

Dans la pratique les traitements de nos résultats ont été effectués à l'aide de la calculatrice Ti Programmable 58/ 58c/59 de chez Texas instruments. Les courbes ont

été tracées par un ordinateur de l'Office Central de la Mécanographie (OCM).

## 2.2. ACTION DE L'OCYTOCINE

Le tableau N°3 indique la moyenne des résultats sur 6 organes isolés et la figure N°17 le type de tracé obtenu lors de la contraction d'un organe. La réponse de l'utérus à des concentrations différentes d'ocytocine se traduit par une courbe hyperbolique (courbe N°1). La concentration seuil d'activité est de  $3 \cdot 10^{-11}$  g/ml ; la concentration efficace 50 de  $9 \cdot 10^{-10}$  g/ml. Le maximum est atteint pour une concentration de  $8 \cdot 10^{-9}$  g/ml.

## 2.3. ACTION DU CHLORURE DE BARYUM

Il est utilisé à des concentrations variant de  $3,5 \cdot 10^{-6}$  à  $2,5 \cdot 10^{-4}$  g/ml. Les résultats sont consignés dans le tableau N°4 et traduits par la courbe N°2 .

## 2.4. ACTION DU CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE

Il a été utilisé à des concentrations allant de  $1,25 \cdot 10^{-5}$  à  $10^{-4}$  g/ml. Il inhibe 58% de l'effet de l'ocytocine. Sa faible solubilité ne permet pas son utilisation

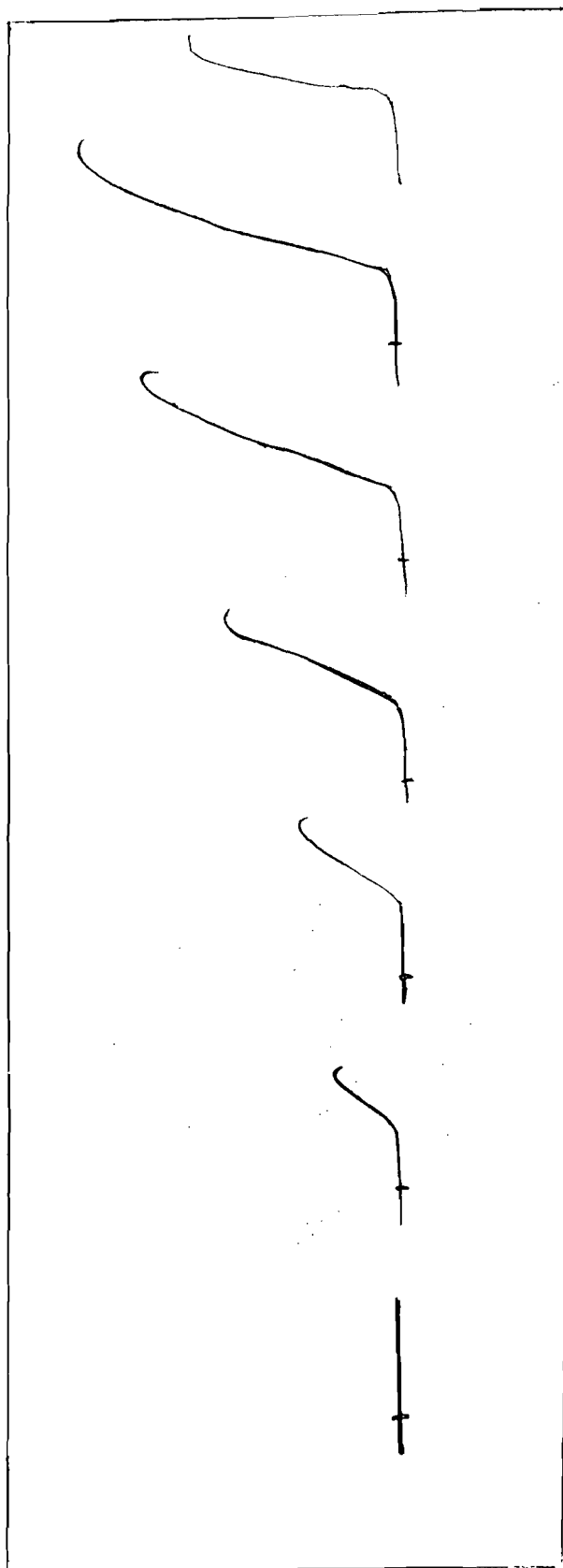


Figure n° 17 : Type de tracé obtenu sur cylindre enfumé.

à des concentrations plus élevées qui auraient sans doute permis d'obtenir une inhibition plus importante (tableau N°5, courbe N°3).

## 2.5. ACTION DES LYOPHILISATS D'ALSTONIA BOONEI ET DE COSTUS LUCANUSIANUS EN PRESENCE DE L'OCYTOCINE

Les lyophilisats des extraits de Costus lucanusianus et d'Alstonia boonei pour un temps de contact de 3 minutes n'ont aucun effet inhibiteur significatif sur la contraction produite par l'ocytocine. Lorsque l'utérus est en contact permanent avec un mélange de Jalon et de lyophilisat d'Alstonia boonei à la concentration de  $10^{-3}$  g/ml, l'ocytocine, à la concentration de  $10^{-7}$  g/ml n'a aucun effet. Son activité reprend dès que l'organe est remis dans du Jalon sans extrait végétal.

A la concentration de  $2.10^{-3}$  g/ml, pour un temps de contact de 3 minutes, le suc de Costus lucanusianus provoque une inhibition progressive de l'activité de l'ocytocine, qui va jusqu'à la disparition totale de l'effet.

Les résultats sont exprimés respectivement par

- les tableaux N°6 et 7 et les courbes N°1 et 4 pour l'extrait d'Alstonia boonei ;
- le tableau N°8 pour l'extrait de Costus lucanusianus sec ;
- les tableaux N°9 et 10 et les courbes N° 1 et 5 pour le suc ou extrait de Costus lucanusianus frais.

2.6. ACTION DES LYOPHILISATS D'ALSTONIA BOONEI ET DE  
COSTUS LUCANUSIANUS EN PRESENCE DE CHLORURE DE  
BARYUM

Ils n'ont aucun effet inhibiteur statistiquement significatif sur la contraction induite par le chlorure de baryum. Mais le facteur temps n'a pas comme dans le cas de l'ocytocine, été étudié.

Les résultats sont exprimés respectivement par le tableau N°11 et la courbe N°6 pour l'extrait d'Alstonia boonei et enfin par les tableaux N°11 et N°12, et la courbe N°7 pour les extraits de Costus lucanusianus sec et frais.

Tableau N° 3

Action contracturante de l'ocytocine à concentrations croissantes, sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous cutanée.

Sm : écart-type

Concentrations ocytocine en g/ml	Amplitudes des Contractions en mm						Contractions en % de la contraction maximale						Moyennes ± Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$3 \cdot 10^{-11}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
* $6 \cdot 10^{-11}$	0	3	0	0	0	0	0	5,5	0	0	0	0	0,5±1,2	0,9±2,2
$1,2 \cdot 10^{-10}$	0	18	0	8	0	0	0	32,7	0	13,8	0	0	4,3±7,4	7,8±13,4
$2,5 \cdot 10^{-10}$	0	27	0	14	0	0	0	49,1	0	24,1	0	0	6,8±11,4	12,2±20,5
$5 \cdot 10^{-10}$	12	29	10	36	12	0	25	52,7	24,4	62,1	26,1	0	16,5±13,4	31,7±22,4
* $10^{-9}$	16	44	15	44	27	17	33,3	80	36,6	75,9	58,7	32,1	27,2±13,7	52,8±21,8
$2 \cdot 10^{-9}$	19	42	24	46	33	43	39,6	76,4	58,5	79,3	71,7	81,8	34,5±11,1	67,8±16,1
$4 \cdot 10^{-9}$	24	50	32	47	38	46	50	90,9	78,1	81	82,6	86,8	39,5±10,1	78,2±14,5
$8 \cdot 10^{-9}$	34	51	34	52	40	37	70,8	92,7	82,9	89,7	87	69,8	41,3±8,2	82,2±9,7
$1,6 \cdot 10^{-8}$	42	51	38	54	44	53	87,5	92,7	92,7	93,1	95,7	100	47 ± 6,6	93,6±4,1
$3,2 \cdot 10^{-8}$	45	53	41	55	45	53	93,8	96,4	100	94,8	97,8	100	48,7±5,7	97,1±2,6
* $8 \cdot 10^{-8}$	48	55	41	58	46	53	100	100	100	100	100	100	50,2±2,3	100

\* Concentration seuil :  $6 \cdot 10^{-11}$  g/ml.

\*\* Concentration efficace 50 :  $10^{-9}$  g/ml.

\*\*\* Concentration efficace 100 :  $8 \cdot 10^{-8}$  g/ml.



Tableau N° 4

Action contracturante du chlorure de baryum, à concentrations croissantes, sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous cutanée.

Sm : écart-type

Concentrations chlorure de baryum en g/ml	Amplitudes des contractions en mm						Contractions en % de la contraction maximale						Moyennes ± Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$5 \cdot 10^{-6}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$1 \cdot 10^{-6}$	0	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0,3 ± 0,8	0,7 ± 1,6
$4 \cdot 10^{-5}$	0	0	3	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0,5 ± 1,2	1 ± 2,4
$1 \cdot 10^{-5}$	13	0	4	0	0	0	23,2	0	8	0	0	0	2,8 ± 5,2	5,2 ± 9,4
$1 \cdot 10^{-5}$	20	0	7	6	0	0	35,7	0	14	11,8	0	0	5,5 ± 7,8	10,3 ± 14
$1 \cdot 10^{-4}$	22	34	14	19	3	32	39,3	56,7	28	37,3	9,7	49,2	20,7 ± 11,6	36,7 ± 16,5
$3 \cdot 10^{-4}$	27	50	47	50	17	51	48,2	83,3	94	98	54,9	78,5	40,3 ± 14,6	76,2 ± 20,4
$1 \cdot 10^{-4}$	56	60	50	31	65	100	100	100	100	100	100	100	52,2 ± 11,8	100

Concentration efficace 50 : environ  $1,6 \cdot 10^{-4}$  g/ml.

\* Concentration efficace 100 :  $4,5 \cdot 10^{-4}$  g/ml.

Tableau N° 5

Action du chlorhydrate de papavérine, à concentrations croissantes, en présence d'ocytocine à la concentration constante de  $8 \cdot 10^{-9}$  g/ml qui (induit 80% de l'effet maximal égal à 100) sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous-cutanée.

Sm : écart-type

Concentration chlorhydrate papavérine en g/ml	Amplitudes des contractions en mm						% d'Inhibition de la contraction sub-maximale						Moyennes ± Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$25 \cdot 10^{-5}$	51	52	29	32	56	38	5,5	0	3,3	3	0	2,6	43 ± 11,5	2,4 ± 2,1
$5 \cdot 10^{-5}$	51	51	25	28	54	25	5,5	1,9	16,6	15,2	3,6	35,9	39 ± 14,3	13,1 ± 12,7
$1 \cdot 10^{-5}$	41	48	22	24	52	30	24,1	7,7	27,3	7,1	7,1	23,1	36,2 ± 12,7	19,3 ± 9,4
* $10^{-4}$	22	33	10	9	34	11	59,3	36,5	66,6	72,7	39,3	71,8	19 ± 11,6	57,7 ± 16,1

\* Inhibition maximale de  $57,7 \pm 16,1$  % pour une concentration de  $10^{-4}$  g/ml.

Tableau N° 6

Action du lyophilisat d'extrait d'Alstonia boonei (Apocynacées, à concentrations croissantes, en présence d'ocytocine à la concentration constante de  $8 \cdot 10^{-9}$  g/ml (qui induit 80% de l'effet maximal égal à 100) sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous-cutanée.

Sm : écart-type

Concentration de lyophilisat g/ml	Amplitudes des contractions en mm						% d'Inhibition de la contraction sub-maximale						Moyennes ± Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$10^{-5}$	62	47	59	47	39	38	1,6	0	0	2,1	0	0	48,6±10	0,6 ± 1
$2 \cdot 10^{-4}$	55	40	59	47	38	38	12,7	14,9	0	2,1	2,6	0	46,2±9,1	5,4 ± 6,6
$5 \cdot 10^{-4}$	50	35	58	37	37	25	20,6	25,5	1,7	22,9	5,1	7,9	42 ±9,7	14,4 ± 10,2
$10^{-4}$	35	29	56	37	35	33	44,4	38,3	5,1	22,9	10,3	13,2	37,5±9,5	22,4±15,9
$10^{-3}$	23	9	37	33	31	22	63,5	80,9	37,3	31,3	20,5	42,1	25,8±10,1	45,9±22,3

\* Concentration seuil :  $6 \cdot 10^{-5}$  g/ml.

\*\*Le lyophilisat à  $10^{-3}$  g/ml inhibe significativement l'effet de l'ocytocine.

Tableau N° 7

Action de l'ocytocine, à concentrations croissantes, en présence de lyophilisat d'extrait d'Alstonia boonei (Apocynacées), à concentration constante de  $10^{-3}$  g/ml, (correspondant à la limite de solubilité) sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous-cutanée

Sm : écart - type

Concentrations ocytocine g/ml	Amplitudes des contrac- tions en mm						Contractions en % de la contraction maximale.						Moyennes ± Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$4,5 \cdot 10^{-11}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$1,9 \cdot 10^{-10}$	0	3	0	6	14	0	0	13,6	0	0	73,7	0	2,8±5,6	14,6±29,5
$7,8 \cdot 10^{-10}$	12	5	0	12	17	0	28	22,7	0	41,4	89,5	0	7,6±5,1	30,3±33,2
$3 \cdot 10^{-9}$	18	7	5	14	18	0	41,9	31,8	50	48,3	94,7	0	10,3±7,4	44,5±30,5
$2 \cdot 10^{-8}$	33	14	0	24	19	5	76,7	63,6	60	82,8	100	71,4	16,8±10,8	75,8±14,7
$1 \cdot 10^{-8}$	43	19	10	29	19	6	100	86,4	100	100	100	85,7	21 ±13,4	95,3± 7,2
$1 \cdot 10^{-7}$	43	22	10	29	19	7	100	100	100	100	100	100	21,7±13,2	100

Ocytocine seule

Concentration seuil :  $6 \cdot 10^{-11}$  g/ml

Concentration efficace 50 :  $10^{-9}$  g/ml.

Concentration efficace 100 :  $8 \cdot 10^{-8}$  g/ml.

Ocytocine + Alstonia

\*  $1,9 \cdot 10^{-10}$  g/ml.

\*\*  $3 \cdot 10^{-9}$  g/ml.

\*\*\*  $10^{-7}$  g/ml.

La différence entre le témoin et le traité n'est pas significative.

Tableau N° 8

Action du lyophilisat d'extrait de Costus lucanusianus (Zingibéracées) sec, à concentrations croissantes, en présence d'ocytocine à la concentration constante de  $8 \cdot 10^{-9}$  g/ml (qui induit 80% de l'effet maximal égal à 100) sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/ml d'oestradiol par voie sous-cutanée.

Sm : écart-type

Concentrations lyophilisat en g/ml	Amplitudes des contractions en mm						Contractions en % de la contraction maximale						Moyennes $\pm$ Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$2,5 \cdot 10^{-4}$	49	55	56	45	68	47	104	104	103,7	98	100	96	53,3 $\pm$ 8,4	101 $\pm$ 3,5
$5 \cdot 10^{-4}$	50	54	56	43	68	49	106	102	103,7	93,3	100	100	53,3 $\pm$ 8,5	101 $\pm$ 4,3
$10^{-3}$	48	53	59	46	68	49	102	100	109	100	100	100	53,8 $\pm$ 8,3	102 $\pm$ 3,6
$2 \cdot 10^{-3}$	48	58	59	45	63	50	102	109	109,4	98	92,6	102	53,8 $\pm$ 7,1	102 $\pm$ 6,5

*L'effet de l'ocytocine n'est pas modifié*

Tableau N° 9

Action du lyophilisat d'extrait de Costus lucanusianus (Zingibéracées) frais, à concentrations variables, en présence d'ocytocine à la concentration constante de  $8 \cdot 10^{-9}$  g/ml (qui induit 80% de l'effet maximal égal à 100), sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous cutanée.

Sm : écart-type

Concentrations de lyophilisat en g/ml	Amplitudes des contractions en mm						% d'Inhibition de la contraction sub-maximale						Moyennes $\pm$ Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$5 \cdot 10^{-4}$	71	67	72	35	64	36	1,4	4,2	11	17	18	20	$62 \pm 13,7$	$12 \pm 7,7$
$10^{-4}$	70	67	49	10	59	58	2,8	4,2	41	75,6	24	26,6	$52,2 \pm 25$	$29 \pm 27$
$10^{-3}$	45	38	48	5	33	24	37,5	46	42,2	88	58	70	$32,2 \pm 16$	$57 \pm 20$
$2 \cdot 10^{-3}$	0	0	0	0	0	0	100	100	100	100	100	100	0	100

\* Inhibition totale à  $2 \cdot 10^{-3}$  g/ml de l'effet de l'ocytocine.

Tableau N° 10

Action de l'ocytocine, à concentrations croissantes, en présence du lyophilisat d'extrait de Costus lucanusianus (Zingibéracées) frais, à la concentration constante de  $10^{-3}$ g/ml (qui inhibe significativement l'ocytocine), sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous-cutanée.

Sm : écart-type

Concentrations ocytocine en g/ml	Amplitudes des contrac- tions en mm						Contractions en % de la concentration maximale						Moyennes ± Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$0,5 \cdot 10^{-9}$	4	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0,6±1,6	1,8±4,5
$1 \cdot 10^{-9}$	6	0	6	0	0	2	15	0	12	0	0	5	2,3±2,9	5,3±6,7
$2 \cdot 10^{-9}$	8	0	17	0	2	12	20	0	35	0	10	32	6,5±7,0	16,2±15,4
$25 \cdot 10^{-8}$	25	3	32	16	11	15	63	16	65	26	52	40	17 ± 10,3	43,7±19,9
$5 \cdot 10^{-8}$	37	9	37	54	13	26	93	48	76	87	62	68	29,3±16,8	72,3±16,6
$10 \cdot 10^{-8}$	40	9	42	55	21	38	100	48	86	89	100	100	34,2±16,4	87,2±20,2
$20 \cdot 10^{-8}$	40	19	49	62	21	38	100	100	100	100	100	100	38,2±16,4	100

Ocytocine seule

Ocytocine + lyophilisat

Concentration seuil :

$6 \cdot 10^{-11}$  g/ml

\*  $1,5 \cdot 10^{-9}$  g/ml.

Concentration efficace 50 :

$10^{-9}$  g/ml

\*\*  $1,25 \cdot 10^{-8}$  g/ml

Concentration efficace 100 :

$8 \cdot 10^{-8}$  g/ml.

\*\*\*  $10^{-7}$  g/ml.

La différence entre le témoin et le traité n'est pas significative.

Tableau N° 11

Action du lyophilisat d'extrait d'Alstonia boonei (Apocynacées), à concentrations croissantes en présence de chlorure de baryum à la concentration constante de  $2,3 \cdot 10^{-4}$  g/ml (qui induit 80% de l'effet maximal égal à 100), sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous-cutanée.

Sm : écart-type

entra- s de hilisat g/ml	Amplitudes des contrac- tions en mm						% d'Inhibition de la contraction sub-maximale						Moyennes + Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$25 \cdot 10^{-4}$	64	36	57	46	46	32	0	0	0	0	2,1	3	46,8+12,1	0,9 + 1,3
$5 \cdot 10^{-4}$	64	31	57	46	44	28	0	13,9	0	0	6,3	15,2	45,0+14,1	5,9 + 7,1
$1 \cdot 10^{-4}$	61	25	57	46	37	20	4,7	25,0	0	0	21,3	39,4	41,0+16,7	15,1+16,1
$10^{-3}$	55	12	54	37	23	6	14,1	66,6	5,3	19,6	51,1	81,8	31,2+20,9	39,8+31,2

*L'importante dispersion des résultats autour de la moyenne ne permet pas de conclure.*



Tableau N° 12

Action, du lyophilisat d'extrait de Costus lucanusianus (Zingibéracées) sec, à concentrations variables, en présence de chlorure de baryum à la concentration de  $2,3 \cdot 10^{-4}$  g/ml (qui induit 80% de l'effet maximal égal à 100), sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous-cutanée.

Sm : écart-type

Concentrations de lyophilisat en g/ml	Amplitudes des contractions en mm						% d'Inhibition de la contraction sub-maximale						Moyennes $\pm$ Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$0,5 \cdot 10^{-4}$	29	26	20	63	47	51	0	3,7	0	0	2,1	2	39,3 $\pm$ 16,8	1,3 $\pm$ 1,5
$5 \cdot 10^{-4}$	29	26	13	60	35	47	0	3,7	3,5	4,8	27,1	9,6	35 $\pm$ 16,6	13,4 $\pm$ 14,3
$1 \cdot 10^{-3}$	31	19	9	56	24	47	6,8	29,6	55	11,1	50	9,6	31 $\pm$ 17,7	24,7 $\pm$ 21,3
$2 \cdot 10^{-3}$	29	6	8	48	22	44	0	77,7	60	23,8	54,2	15,4	26,6 $\pm$ 17,6	38,5 $\pm$ 29,9

Effet inhibiteur non significatif.

Tableau N° 13

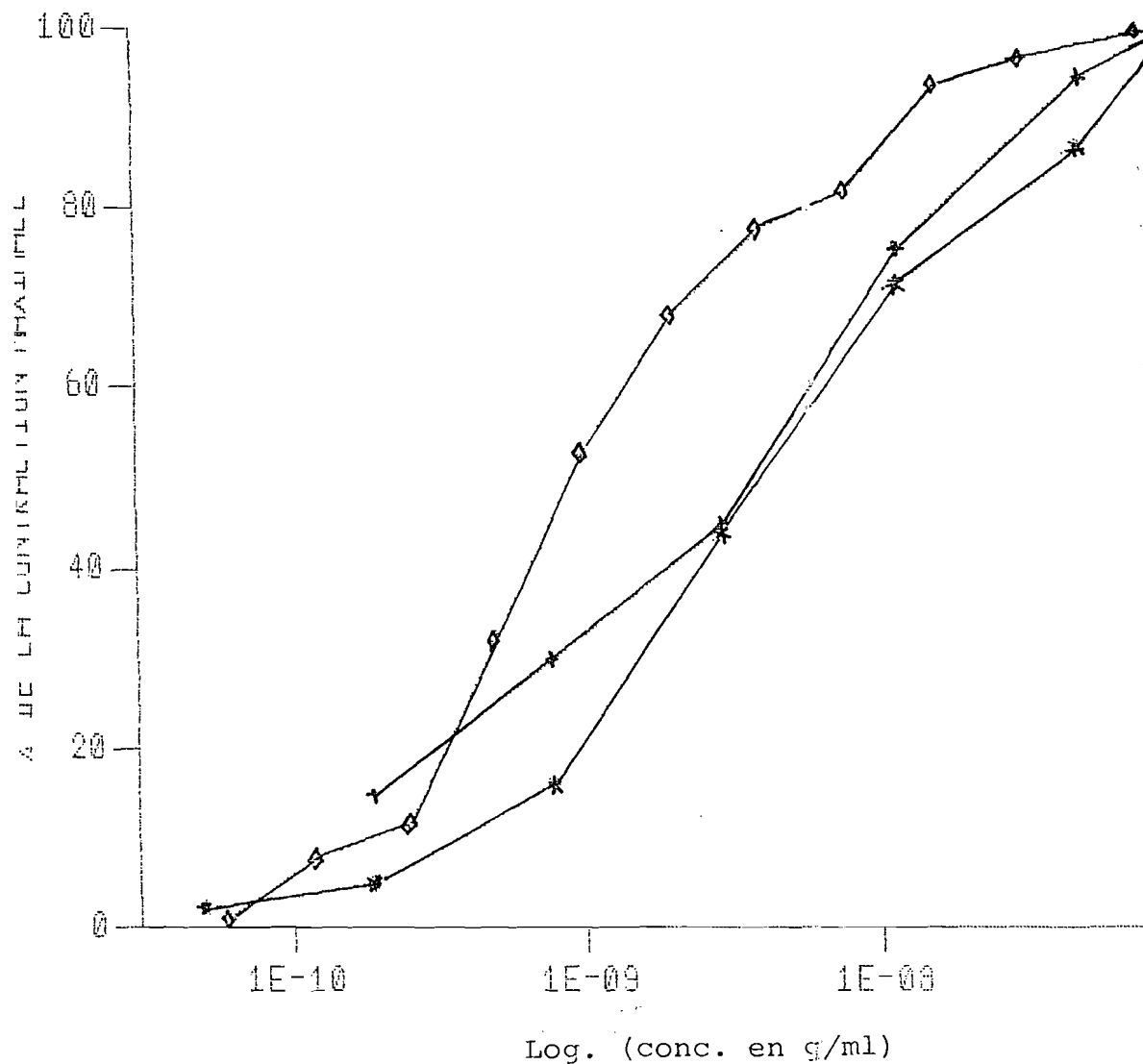
Action, du lyophilisat d'extrait de Costus lucanusianus (Zingibéracées) frais, à concentrations croissantes, en présence de chlorure de baryum à la concentration constante de  $2,3 \cdot 10^{-4}$  g/ml (qui induit 80% de l'effet maximal égal à 100), sur 6 utérus isolés de rates traitées par une dose de 0,05 mg/kg d'oestradiol par voie sous-cutanée.

Sm : écart-type

Concentrations de lyophilisat en g/ml	Amplitudes des contractions en mm						% d'Inhibition de la contraction sub-maximale						Moyennes $\pm$ Sm	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	en mm	en %
$2,5 \cdot 10^{-4}$	75	58	72	45	58	81	5	0	2,7	0	0	0	65	$1,3 \pm 2,1$
$5 \cdot 10^{-4}$	67	54	72	45	58	74	15,2	7	2,7	0	9,3	9	62	$7,2 \pm 5,4$
$10^{-3}$	69	56	70	34	49	20	12,7	3,5	5,4	24,4	23,4	75,3	50	$21,1 \pm 26,5$
$10^{-3}$	49	49	70	0	48	0	38	15,5	5,4	100	25	100	36	$47,3 \pm 42,0$

*L'importante dispersion des résultats autour de la moyenne ne permet pas de conclure.*

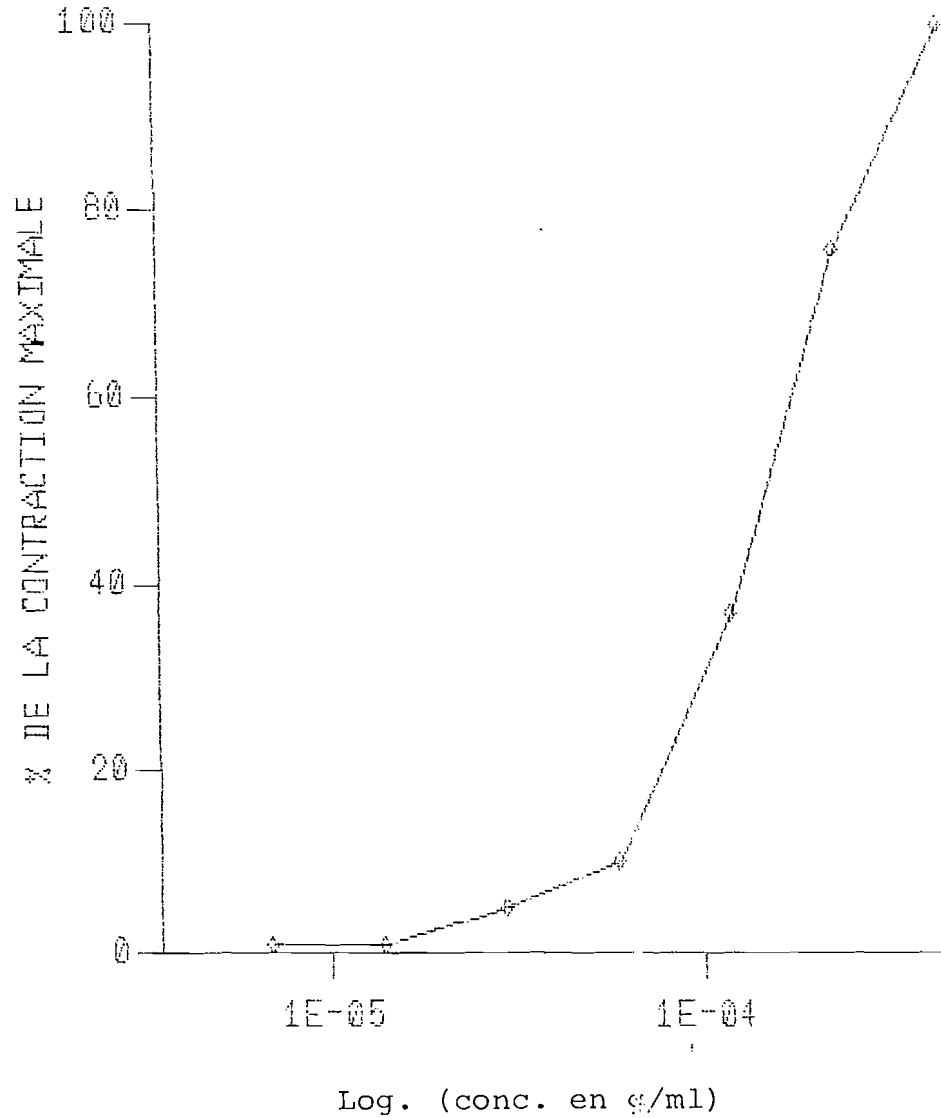
Courbe N°1 : Action contracturante, sur l'utérus isolé de rate, de l'ocytocine seule et en présence de lyophilisat d'extraits d'Alstonia boonei et de Costus lucanusianus à  $10^{-3}$  g/ml.



- ◆ Oxytocine + Costus
- Oxytocine + Alstonia
- ◇ Oxytocine seule.

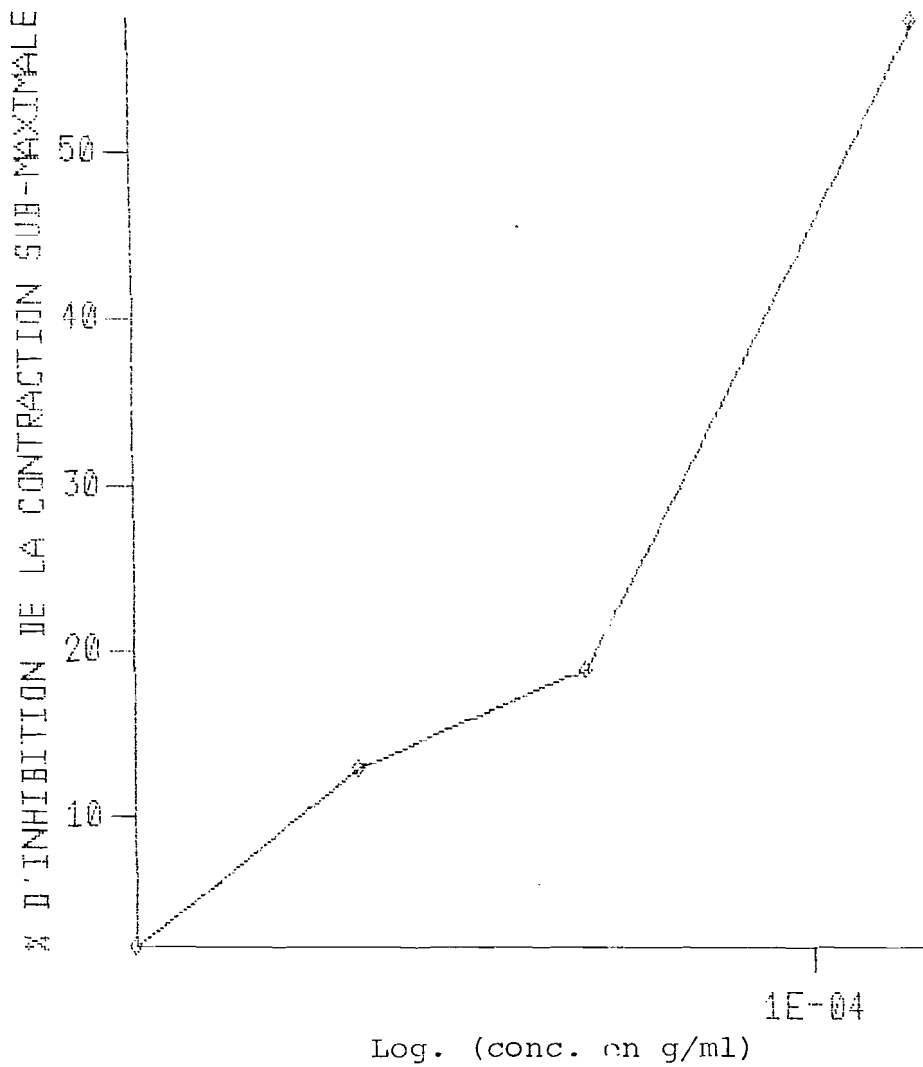
La courbe action-dose de l'ocytocine n'est pas modifiée par les lyophilisats.

Courbe N°2 : Action contracturante du chlorure de baryum sur l'utérus isolé de rate.



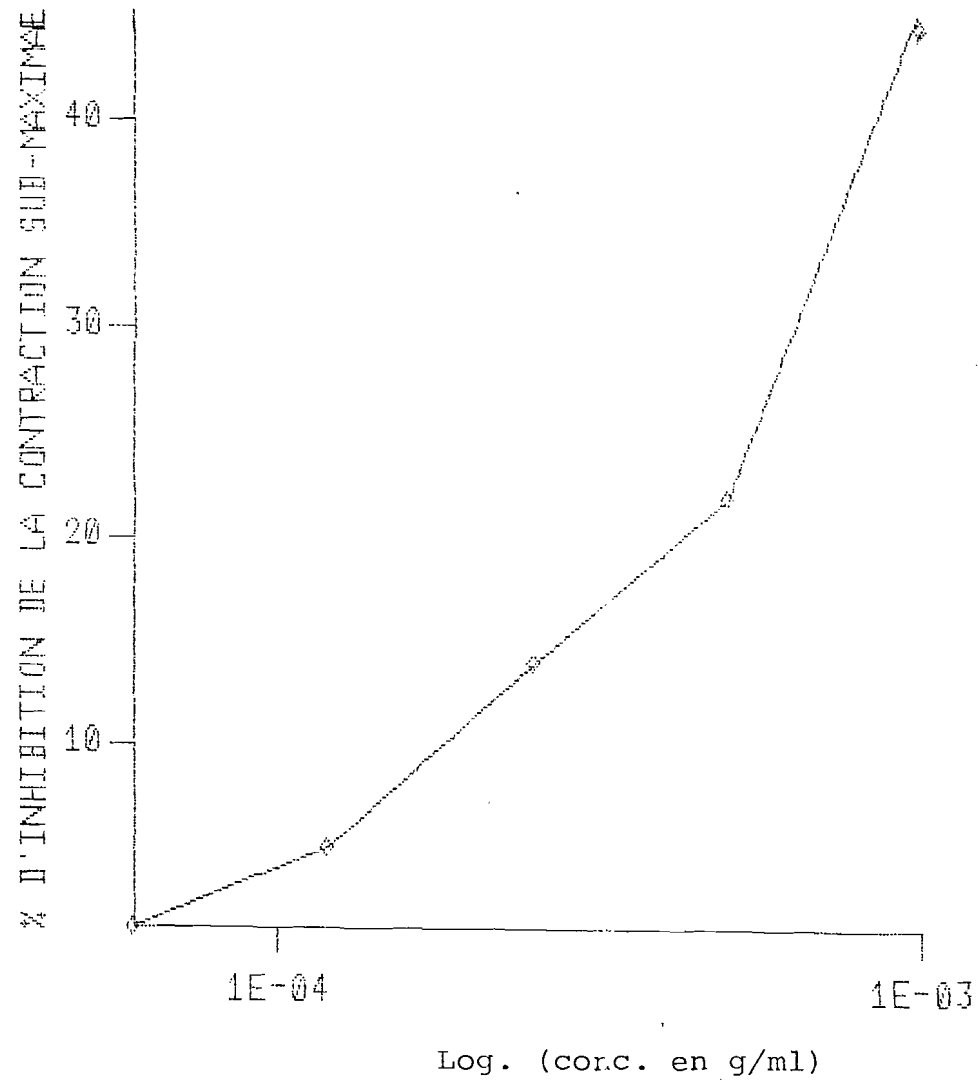
- Concentration efficace 50 : environ  $1,6 \cdot 10^{-4}$  g/ml
- Concentration efficace 100 :  $4,5 \cdot 10^{-4}$  g/ml.

Courbe n°3 : Action contracturante de l'ocytocine à  $8 \cdot 10^{-9}$  g/ml, sur l'utérus isolé de rate, en présence de chlorhydrate de papavérine.



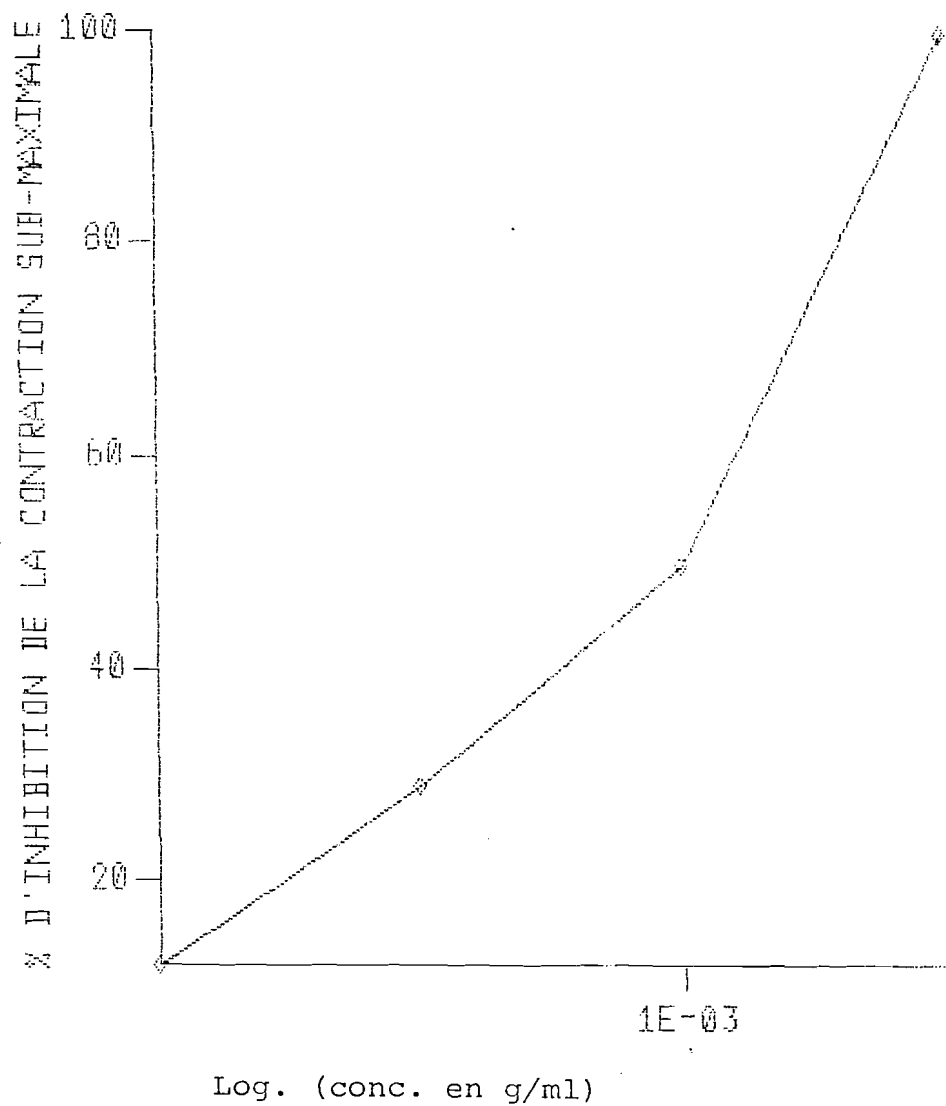
L'inhibition totale (100 %) de l'ocytocine n'a pas été obtenue.

Courbe N°4 : Action contracturante de l'ocytocine à  $8 \cdot 10^{-9}$  g/ml,  
sur utérus isolé de rate, en présence de lyophilisat  
d'extrait d'Alstonia boonei.



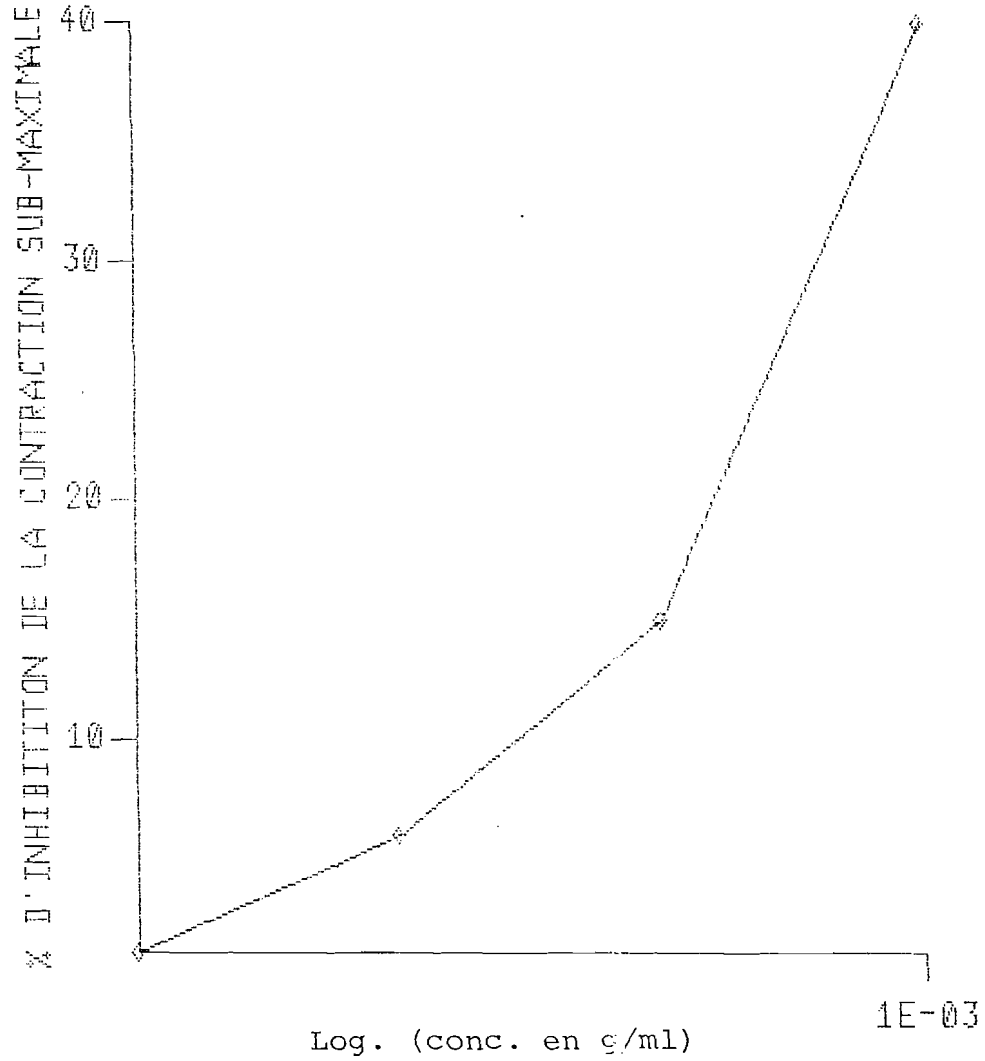
L'inhibition de l'ocytocine n'est pas  
significative.

Courbe N°5 : Action contracturante de l'ocytocine à  $8 \cdot 10^{-9}$  g/ml,  
sur utérus isolé de rate, en présence de lyophilisat  
d'extrait de Costus lucanusianus frais .



Inhibition totale (100 %) de  
l'ocytocine par le Costus à  
 $2 \cdot 10^{-3}$  g/ml.

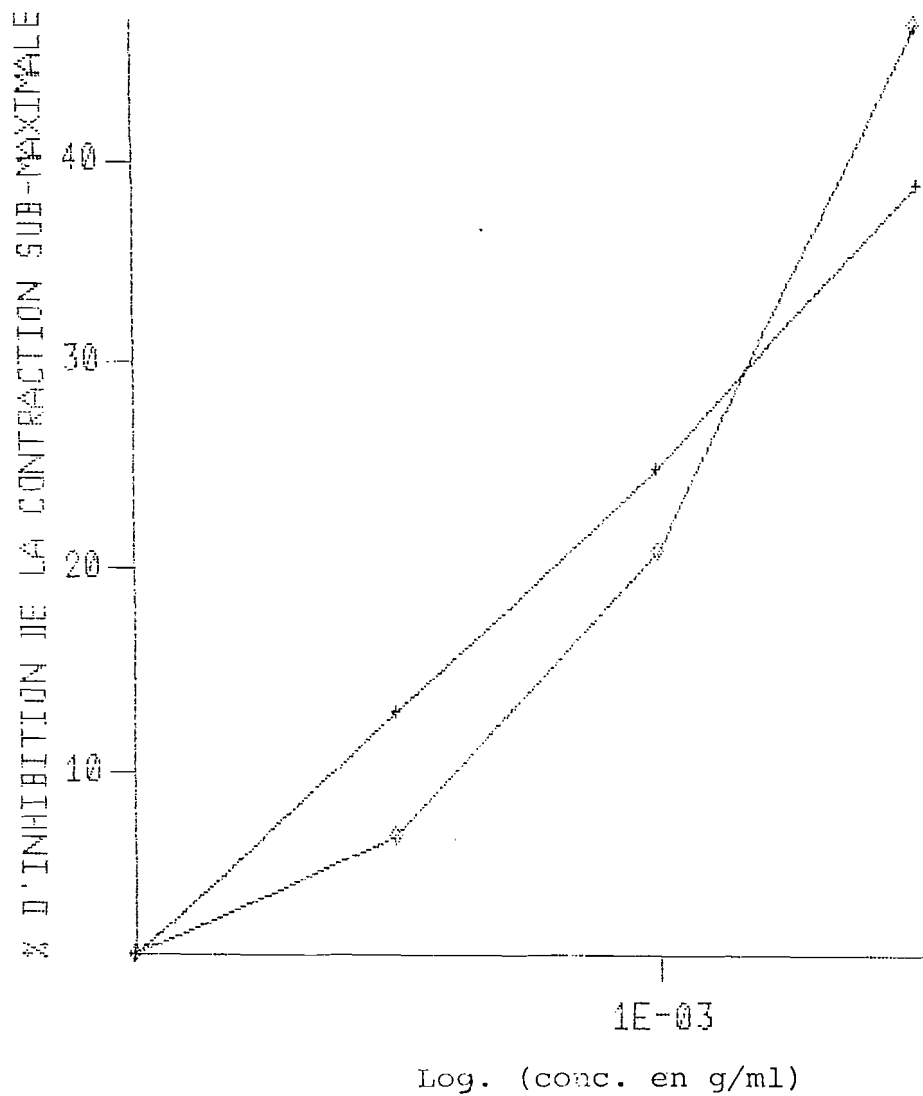
Courbe N°6 : Action contracturante du chlorure de baryum à  $2,3 \cdot 10^{-4}$  g/ml, sur utérus isolé, en présence de lyophilisat d'extrait d'Alstonia boonei.



L'inhibition du chlorure de baryum n'est pas significative.



Courbe N°7 : Action contracturante du chlorure de baryum à  $2,3 \cdot 10^{-4}$  g/ml, sur utérus isolé, en présence de lyophilisat d'extraits de Costus lucanusianus frais et sec .



—\*— Costus sec  
—◇— Costus frais

L'inhibition du chlorure de baryum n'est pas significative.

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

Dans les muscles lisses et striés, la contraction est due au glissement des filaments d'actine et de myosine les uns par rapport aux autres. La formation de liaison actine-myosine se fait en présence de calcium et nécessite de l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. Dans la fibre musculaire lisse puisqu'il n'existe aucune réserve calcique, la contraction est fonction de la concentration en calcium du milieu extracellulaire qui doit pénétrer dans la cellule. Lorsque le taux de calcium libre intracellulaire est supérieure à  $10^{-7}$ M, l'activité ATPasique de la myosine est stimulée.

L'action des principaux ocytociques par des processus différents et avec des intensités différentes aboutit à ce mécanisme de base.

L'ocytocine se fixe sur des récepteurs spécifiques présents sur la membrane plasmique. Elle modifie le potentiel de membrane pour le maintenir à un niveau proche du seuil de déclenchement des potentiels d'action.

Les prostaglandines provoquent une dépolarisation lente de la membrane qui permet d'initier ou d'augmenter la fréquence des potentiels d'action. Ces PGE et les PGF<sub>2</sub><sup>α</sup> sont utilisées en thérapeutique pour déclencher le travail à terme.

Le baryum contracte les muscles lisses directement comme le calcium ; son action n'est pas spécifique.

Nous avons donc, étudié l'activité utérorelaxante de nos plantes en utilisant :

- d'une part l'ocytocine, qui agit au niveau de récepteurs spécifiques et qui est impliqué dans les phénomènes physiologiques de l'accouchement.

- d'autre part une molécule non physiologique le chlorure de baryum qui contracte la musculature lisse de façon non spécifique.

L'ocytocine agit à des concentrations très faibles de l'ordre de  $10^{-10}$  à  $10^{-8}$  g/ml et le chlorure de baryum à des concentrations plus fortes de l'ordre de  $10^{-6}$  à  $10^{-4}$  g/ml. Dans les 2 cas cependant, l'amplitude des contractions est très variable d'un organe à l'autre. La fiabilité de la méthode utilisée, celle de JALON, n'étant pas en cause, nous attribuons l'importance des écarts à la multiplicité des facteurs, en particulier hormonaux qui régulent la sensibilité de l'utérus.

Alstonia boonei et Costus lucanusianus ont été utilisés à l'état sec (lyophilisat du décocté). A la concentration de  $10^{-3}$  g/ml, le lyophilisat d'Alstonia inhibe significativement l'ocytocine.

Le lyophilisat de Costus lucanusianus n'a aucun effet sur les contractions produites par l'ocytocine et le chlorure de baryum.

Nous avons testé la plante fraîche. La  $CE_{50}$  de l'ocytocine, en présence de ce lyophilisat à la concentration de  $10^{-3}$  g/ml, passe de  $9.10^{-10}$  à  $1,8.10^{-8}$  g/ml. On peut donc penser qu'il a pu y avoir altération des constituants chimiques lors du séchage.

Puisque, pour obtenir le même effet 50 en présence des lyophilisats, nous devons augmenter la concentration d'ocytocine, il y a eu inhibition de celle-ci.

Le décocté d'Alstonia et le jus du Costus frais n'ont pas d'action statistiquement significative sur la contraction produite par le chlorure de baryum (contracturant non spécifique).

Nous avons recherché le mécanisme de l'interaction ocytocine-lyophilisat en étudiant l'effet de la concentration active de lyophilisat ( $10^{-3}$  g/ml) sur la courbe action dose de l'ocytocine. Cette recherche s'est révélée négative pour un temps de contact lyophilisat-utérus égal à 3 minutes. Avec le lyophilisat d'Alstonia boonei à la concentration de  $10^{-3}$  g/ml pour un temps de contact qui passe de 3 à 15 minutes nous obtenons 100% d'inhibition. L'activité de cet extrait est donc fonction du temps.

En conservant le temps de contact de 3 minutes mais en augmentant la concentration de lyophilisat de Costus à  $(2.10^{-3} \text{ g/ml})$  nous avons aussi 100% d'inhibition.

L'effet utérorelaxant de ces plantes est réversible car placé dans du Jalon sans extrait végétal, l'utérus recommence à se contracter sous l'action de l'ocytocine

Nos résultats constituent à notre connaissance les premiers éléments d'information sur l'activité utérorelaxante de ces plantes.

Les tests physicochimiques ont permis la mise en évidence de polyphénols et d'alcaloïdes dans le décocté d'Alstonia. Ces derniers sont retrouvés dans le suc et le décocté du Costus.

Les propriétés spasmolytiques des polyphénols sont bien connues (FOUNGBE, 1983). Il serait intéressant de déterminer la part de chacun de ces groupes chimiques dans cette activité utérorelaxante.

Nous n'avons pu étudier l'effet des lyophilisats sur les contractions spontanées de l'utérus pour des raisons essentiellement techniques : difficultés d'obtention de contractions spontanées régulières liées aux variations des propriétés contractiles de l'utérus en fonction de l'imprégnation hormonale.

Des études ultérieures permettant d'obtenir des contractions spontanées reproductibles et de rechercher le rôle des différents paramètres (temps et constituants chimiques sur l'activité de ces plantes), seraient nécessaires.

Elles aboutiraient peut-être un jour à des spéciales pharmaceutiques présentant moins d'effets secondaires que celles trouvées actuellement sur le marché.

## CONCLUSION

Des enquêtes ethnobotaniques menées à Abidjan, Bingerville et Aboisso ont permis de sélectionner :

- Alstonia boonei (Apocynacées) et
- Costus lucanusianus (Zingibéracées) sur les six plantes recensées pour leurs propriétés antiabortives et utilisées en médecine traditionnelle.

Les tests physicochimiques effectués sur les différents extraits obtenus à partir de ces plantes et les recherches bibliographiques ont révélé la présence de composés phénoliques, d'alcaloïdes et d'huile essentielle.

Ces extraits ont une activité pharmacologique réelle objectivée par l'inhibition totale de la contraction induite par l'ocytocine.

Cet effet utérorelaxant est fonction du temps (pour *Alstonia*), réversible et pourrait être spécifique.

Ces résultats nous paraissent intéressants ; aussi d'autres études complémentaires doivent être entreprises pour préciser la part respective des différents constituants (alcaloïdes, composés phénoliques, huiles essentielles) dans cette activité et leurs sites d'action.

## BIBLIOGRAPHIE

### OUVRAGES GENERAUX

- 01/ ASSOCIATION DES ASSISTANTS, CHEFS DE TRAVAUX ET  
ENSEIGNANTS DE PHARMACOLOGIE.  
  
Cours National de Pharmacologie.  
Marketing Edition, Paris, 1983.
- 02/ DE BLOIS S. et POTVIN M.  
  
Cours de Pharmacologie à l'Usage des Infirmières.  
Presses de l'Université de Laval, Quebec, 1974.
- 03/ BOWMAN W. et RAND M.  
  
Textbook of Pharmacology.  
Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.
- 04/ MEYER P.  
  
Physiologie Humaine.  
Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1977.
- 05/ PERLEMUTER L. et WALIGORA J.  
  
Cahier d'Anatomie N°5.  
Masson, Paris, 1975.
- 06/ WANDER A., SHERMAN J. et LUCIANO D.  
  
Physiologie Humaine.  
Mc. Craw Hill Editeurs, Montréal, 1977.
- 07/ WRIGHT S.  
  
Physiologie Appliquée à la Médecine.  
Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1973.



REFERENCES

- O1/ ADJANOHOOUN E. et AKE A.  
 Contribution au Recensement des Plantes Médicinales  
 de la Côte d'Ivoire.  
 CRES, Abidjan, 1979, p. 35.
- O2/ ANDERSON N.  
 Membrane Potentiel Oscillation  
in Smooth Muscle Pharmacology and Physiology  
 Colloque Inserm, Paris, 1976, 50, p.113-124.
- O3/ ANGLES d'AURIAC G. et WORCEL M.  
 Cellular Level of c AMP and c GMP in Rat Uterus Smooth  
 Muscle ; Effects of Angiotensin, Carbachol and Various  
 Metabolic Conditions.  
in Smooth Muscle Pharmacology and Physiology.  
 Colloque Inserm, Paris, 1976, 50, p.101-112.
- O4/ ARCHER R. et FROMAGEOT T.  
 The Relationship of Oxytocin and Vasopression to Active  
 Proteins of Posterior Pituitary Origin.  
in Hormones, BAULIEU E., Hermann, Paris, 1978, p. 104.
- O5/ BORDA J. et Coll.  
 Inhibitory Effects of Some Catecholamines on Contraction  
 of Uterine Strips Isolated from Estrous Spayed Rats  
 Influence of Endogenous and Exogenous Prostaglandins  
 on the Action of Methoxamine.  
 Europ. J. Pharmacol., 1981, p. 55-62.
- O6/ BOUQUET A. et DEBRAY M.  
 Plantes Médicinales de la Côte d'Ivoire.  
 Travaux et Documents de l'ORSTOM N° 32  
 Paris, 1974, p. 21 et 175.

- 07/ CAIMENT-LE-BLOND J.  
Contribution à l'Etude des Plantes Médicinales d'AOF et d'AEF.  
Lepine, Paris, 1957, p. 86-100.
- 08/ CRETE P.  
Precis de Botanique .  
Masson, Paris, 1965, tome 3, p. 325-326.
- 09/ DE JALON, BAYO et DE JALON  
Rats Uterus Preparation.  
in Pharmacological Experience on Isolated Preparation,  
Livingstone, Londres, 1970, p. 92.
- 10/ DU VIGNEAUD V.  
Hormones of the Posterior Pituitary Gland: Oxytocin and Vasopressin.  
in Hormone , BAULIEU E., Hermann, Paris, 1978, p. 104.
- 11/ FOUNGBE S.  
A propos des Favonoïdes de Dalbergia de Côte d'Ivoire,  
Etude des Propriétés Vasotropes des Favonoïdes et de  
leur Interaction avec les Amines Sympathométriques.  
Thèse, Pharmacie, série E, n° 168. Université de Paris-  
Sud, 1983, p. 41-43.
- 12/ GIGUET R., AKE A., ABEYE J., GUINKO S. et BANGAWOU Y.  
Contribution au Recensement et à l'Identification de  
Plantes Utilisées dans la Médecine Traditionnelle et  
la Pharmacopée de la République Centrafricaine.  
Agence de Coopération Culturelle et Technique, Paris,  
1981, p. 29.
- 13/ HARBON S., VESIN M. et DOKHAC L.  
The Effects of Epinephrine and Prostaglandins of c AMP.  
Formation and Binding to Its Intracellular Receptors  
Correlation with Myometrial Activity.  
in Smooth Muscle Pharmacology and Physiology  
Colloque Inserm , Paris, 1976, 50, p. 83-100.

- 14/ JAN U. et OTTON Z.  
Influence of Reserpine on Rat Uterus Contractility.  
Ginekol. Pol., 1967, 38, 12, p. 1341-1351.
- 15/ KERHARO J. et BOUQUET A.  
Plantes Médicinales de la Côte d'Ivoire et de la Haute Volta.  
Vigot Frères, Paris, 1950, p. 184 et p. 242.
- 16/ KOECHLIN J.  
Flore du Gabon. Muséum : National d'Histoire Naturelle,  
Paris, 1964, p. 83-84.
- 17/ KUCERA M., MARQUIS V. et KUCEROVA M.  
Nigerians Medicinals Plants and Quantitative Evaluation  
of Alstonia boonei Alkaloids.  
Planta. Med. 1972, 21, 4, p. 343-346.
- 18/ LANGER S. et SHEPPERSON N.  
Recent Development in Vascular Smooth Muscle Pharmacology : the Post-Synaptic Alpha 2 Receptors.  
Trends Pharmacol. Sci., 1982, 3, 11, p. 440-443.
- 19/ LECLERC G., ROUOT B., VELLY J. et SCHWARTZ J.  
 $\beta$  Adrenergics Receptors Subtypes  
Trends Pharmacol. Sci., 1981, 2, p. 18-20.
- 20/ LETOUZEY R.  
Manuel de Botanique Forestière (Afrique Tropicale).  
Centre Technique Forestier Tropical, Paris, 1972,  
tome 2 B, p. 304-307 et 310.
- 21/ LOPES P. et GERMAIN G.  
Physiologie de la Contraction Utérine.  
in Physiologie de la grossesse , TOURNAIRE M.  
Masson, Paris, 1982, p. 209-221.

- 22/ MAJEWSKI H. et RAND M.  
Adrenaline Mediated Hypertension : a clue to the Antihypertensive Effects of  $\beta$  Adrenoreceptors Blockings Drugs.  
Trends Pharmacol. Sci., 1981, 2, 3, p. 24-26.
- 23/ MIRONNEAU J.  
Contraction and Transmembrane Currents of Rat Myome -  
trium Voltage Clamp Data : a New tool for Pharmacological Studies.  
in Smooth Muscle Pharmacology and Physiology.  
Colloque Inserm, Paris, 1976, 50, p. 183-196.
- 24/ NAHORSKI S.  
Identification and Significance of  $\beta$  Adrenoreceptors Subtypes.  
Trends, Pharmacol. Sci., 1981, 2, p.95-98.
- 25/ PARIS R. et MOYSE M.  
Precis de Matière Médicale.  
Masson, Paris, Tome 1, 1976, p. 160.
- 26/ PARIS R. et NOTHIS A.  
Sur quelques Plantes de Nouvelle Calédonie.  
Plant. Med. Phytother., 1969, 3, 4, p. 274-287.
- 27/ ROBERTS J., INSEL P. et GOLDFIEN A.  
Regulation of Myometrial Adrenoreceptors Adrenergic Response by Sex Steroids.  
Mol. Pharmacol., 1981, 20, p. 52-58.
- 28/ ROUVIERE M.  
Precis d'Anatomie et de Dissection.  
Masson, Paris, 1962, p. 690.

- 29/ SAS M. et KOVACS L.  
Systemic Pharmacology of Adrenergics Activators and Inhibitors : Effect on the Genital System.  
Handbook Expl. Pharmacol., 1981, 54, N°2.
- 30/ SCHAUB M. et WATTERSON J.  
Control of the Contractile Process in Muscle.  
Trends Pharmacol. Sci., 1981, 2, p. 279-282.
- 31/ SCHAUB M., WATTERSON J. et WASSER P.  
Pharmacology and Muscle Contraction.  
Trends Pharmacol. Sci., 1983, 4, 3, p. 116-120.
- 32/ TOURNAIRE M.  
Déclenchement Spontané du Travail.  
in Physiologie de la Grossesse.  
Masson, Paris, 1982, p. 235-243.
- 33/ WATT J. et BREYER BRANDWIJK M.  
Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa  
Livingstone, Edingburgh, 1962, p. 1062.

## R E S U M E

Alstonia boonei DE WILD (Apocynacées) et Costus lucanusianus J. BRAUN et K. SCHUM (Zingibéracées) ont fait l'objet de la présente étude dans le but de vérifier leur activité au niveau de la musculature lisse utérine.

Des essais chimiques préliminaires ont mis en évidence la présence de composés polyphénoliques et d'alcaloïdes. Leurs effets pharmacologiques in vitro se résument à une inhibition réversible de l'activité contracturante de l'ocytocine alors que la contraction induite par le chlorure de Baryum ne semble pas être affectée.

Ces résultats préliminaires pourraient faire penser à une action spécifique au niveau de sites récepteurs, mais des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

Mots clés : Alstonia boonei - Costus lucanusianus - lyophilisat - relaxation - utérus - contraction - ocytocine - chlorure de baryum.