



N° 592/2009

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE
Année Universitaire : 2007 - 2008

THESE

Présentée à l'UFR Biosciences pour obtenir le titre de :

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE COCODY

Spécialité : Physiologie Animale et Pharmacologie

Par

KASSI YOMALAN épouse ATTA N'DRAMAN

THEME

**EFFETS PHARMACOLOGIQUES D'UN EXTRAIT
AQUEUX D'ECORCE DE *PARKIA BIGLOBOSA*
(MIMOSACEAE), PLANTE MEDICINALE DE LA
PHARMACOPEE AFRICAINE, SUR LE SYSTEME
CARDIOVASCULAIRE DE MAMMIFERES**

Soutenue publiquement, le 28 Février 2009, devant le jury composé de :

M. EHILE Ehouan E	Professeur Titulaire	Université d'Abobo-Adjamé	Président
M. AKA Kadjo J	Maître de conférences	Université de Cocody	Directeur
M. KATI - COULIBALY S	Maître de conférences	Université de Cocody	Rapporteur
M. GUEDE- GUINA F	Professeur Titulaire	Université de Cocody	Examineur
M. MALAN KLA A	Professeur Titulaire	Université de Cocody	Examineur
M. YANGNI -ANGATE K H	Professeur Titulaire	Université de Bouaké	Examineur

DEDICACES

Je dédie ce mémoire à...

Dieu Tout-Puissant, mon créateur, car « je peux tout en celui qui me fortifie ». Ph 4,13

Mon père, FEU KASSI Gaston, ma grand-mère, FEUE YAPI Assibla et mon oncle FEU BLEDOU N'guessan Julien qui, de l'autre côté de la rive, à jamais absents, mais dont l'œuvre se poursuit et dont les fruits de la semence ne cesse d'être récoltés. Vous avez été et vous êtes toujours présents.

Ma cadette, FEUE GNANGORAN Adjo Madeleine. Voici enfin l'aboutissement de ce travail de tant d'années de sacrifices. J'aurais bien voulu que nous partagions ces moments de joie intense, mais Hélas ...

Mon père adoptif, BOIDI Gnangoran et ma mère, BLEDOU Dandjibra dont le soutien est inestimable. Recevez à travers ce travail, mon éternelle reconnaissance.

Mon époux, ATTA N'draman, pour son soutien constant à toute épreuve

Mes chères et tendres filles, DIANE Fleur, REINE Sandrine et LAURE Amandine, pour votre soutien moral et votre marque d'affection. Vous demeurez mes véritables leitmotifs.

Mon cousin BEYOGO Battiono Jules. Cette thèse est la récompense de tes efforts consentis pour ma réussite.

Mes frères et sœurs, pour la cohésion familiale.

Mes neveux et nièces, ce travail est aussi le vôtre et devrait vous servir de modèle.

Mon amie, NIAMBARA Michelle, cette thèse est le fruit de ton assistance morale et spirituelle.

Tous mes parents et à tous ceux qui m'ont soutenu par leurs prières tout au long de ce travail.

AVANT- PROPOS

*Le présent travail a été réalisé au laboratoire de Physiologie Animale de l'UFR
Biosciences de l'Université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire, sous la Direction
Scientifique du Professeur AKA Kadjo Justin.*

REMERCIEMENTS

Je réitère ici ma profonde gratitude...

- Au Professeur AKA Kadjo Justin, qui a assuré avec dévouement, rigueur et beaucoup de patience ma formation et l'encadrement technique de ce mémoire. Puisse ce travail être à la hauteur de vos espérances. Professeur, recevez ici l'expression de mon infinie gratitude et ma très respectueuse considération,

- Au Professeur EHILE Ehouan Etienne, Président de l'Université d'Abobo-Adjamé qui malgré ses nombreuses charges, a participé pleinement à ma formation et au bon déroulement de cette recherche par ses conseils éclairés, ses suggestions pertinentes et son ardeur au travail. En acceptant de présider cette thèse, il me donne la preuve de toute l'importance qu'il accorde à mon travail. Professeur, soyez assuré de ma déférente reconnaissance et de ma sincère admiration,

- A Monsieur KATI-COULIBALY Séraphin, Maître de Conférences, Directeur de l'UFR Biosciences, pour ses conseils précieux et ses encouragements. Ses critiques et suggestions m'ont permis d'améliorer la qualité de ce travail. Sa présence dans le jury de soutenance est un honneur pour moi. Merci infiniment,

- Au Professeur GUEDE-GUINA Frédéric. Il a participé activement à ma formation universitaire. Il me fait l'honneur en acceptant de juger ce travail malgré ses lourdes responsabilités. Je voudrais l'en remercier et lui exprimer toute ma gratitude,

- Au Professeur MALAN KLA Anglade, Directeur du Laboratoire National de Santé Publique. Je suis très heureuse qu'il ait accepté de faire partie du jury de cette thèse et voudrais l'en remercier de tout cœur,

- Au Professeur YANGNI-ANGATE Koffi Hervé, Directeur de l'Unité Régionale d'Enseignement Supérieur (U.R.E.S) de Korhogo pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est avec un grand plaisir que je voudrais particulièrement l'en remercier,

- Au Professeur OFFOUMOU Atté Michel, Directeur du Laboratoire de Nutrition et Pharmacologie, pour ses précieux conseils et sa disponibilité permanente. Du fond du cœur, je vous dis Merci,

- Au Professeur AKE ASSI Laurent pour sa disponibilité et son dévouement. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance,

- Au Professeur SERI Bialli Victor, pour ses conseils et son entière disponibilité, je lui en suis très reconnaissante,

- Au Professeur FOUA-BI Kouahou pour ses précieux conseils et son soutien moral,

- Au Professeur KOUASSI N'guessan Joël pour ses encouragements,

- Au Professeur N'DOUBA Valentin pour son soutien moral,
- A Monsieur DATTE Yao Jacques, Maître de Conférences à l'Université de Cocody, pour ses critiques et ses suggestions pertinentes et sa franche collaboration. Il m'est particulièrement difficile en quelques phrases de le remercier. Merci infiniment,
- A Monsieur ANZOUAN Kacou Jean-Baptiste, Maître de Conférences agrégé en cardiologie, Chef de service des explorations externes à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan. Je ne saurais exprimer combien j'ai été impressionnée par votre accueil, votre disponibilité et votre simplicité. Votre esprit d'ouverture et toute la documentation que avez bien voulu mettre à ma disposition m'ont permis d'améliorer la qualité de ce travail. Recevez mes sincères remerciements,
- A Monsieur KONE Tidiani, Maître de Conférences à l'Université de Cocody, pour sa disponibilité et son dévouement. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance,
- A Monsieur ZOOUZOU Michel, Maître de Conférences à l'Université de Cocody, pour son aide précieuse et ses encouragements. Qu'il soit persuadé de ma très vive reconnaissance,
- A Madame SERI Kouassi Bandama Philomène, Maître de Conférences à l'Université de Cocody, pour son soutien moral et ses encouragements. Merci infiniment,
- A Monsieur TRAORE Flavien, Maître de Conférences, Directeur du Laboratoire de Physiologie Animale, pour sa disponibilité et ses encouragements. Qu'il en soit ici remercié,
- A Monsieur KOUASSI Philippe, Maître de Conférences à l'Université de Cocody, pour son soutien moral et ses conseils. Merci infiniment,
- A Monsieur KOUAKOU Koffi, Maître de Conférences à l'Université de Cocody, pour sa contribution inestimable à l'élaboration de ce mémoire. Retrouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance,
- A Messieurs TAKO Némé Antoine, BA Abdoulaye et GLIN Léon, Maître de Conférences à l'Université de Cocody, pour leurs encouragements,
- Au Professeur FEU BENIE Tanon, Directeur du Laboratoire de Biologie Générale et d'Endocrinologie. Vous n'avez cessé de nous encourager, nous prodiguer des conseils. Recevez à titre posthume l'expression de ma profonde gratitude,
- Au Professeur FEU KONE PENAHOURE Pascal du Laboratoire de Physiologie Animale. Vos conseils et votre soutien sans failles à vos étudiants restent gravés à jamais dans notre mémoire. Soyez rassuré, à titre posthume de ma profonde reconnaissance,
- Au Professeur FEU POTHIN Koffi Bilé Kabran de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences de la Terre et des Ressources Minières (UFR-STRM). Je ne saurai taire le réconfort moral que vous m'avez cessé de m'apporter par vos précieux conseils et vos encouragements. Recevez à titre posthume l'expression de ma profonde reconnaissance,

- Au Docteur KANKO Coffi pour son aide précieuse qui ne m'a jamais fait défaut. Qu'il soit remercié de son esprit de coopération franche et cordiale,

- Au Docteur ABO Kouakou Jean-Claude. Cher Petit-Frère, tes grandes qualités humaines ne sauraient être tues car nous ne saurions estimer ton apport moral et matériel. Dès la première heure, tu m'avais initié aux différentes techniques de recherche. Tu as constamment suivi avec rigueur ce travail et contribué à sa réalisation technique. Sois rassuré de ma déférente gratitude ainsi que de mon dévouement sans faille pour une collaboration de très longue durée,

- A Monsieur GNODI Gilbert qui a eu l'amabilité de nous proposer cette plante. Recevez l'expression de mon entière reconnaissance,

-A Madame AHUI BADJO Pierrette Célestine pour son soutien moral et spirituel. Je lui dis merci de tout cœur,

- Au Docteur KONAN Brou André pour sa disponibilité et ses suggestions. Merci infiniment,

-Au Docteur SOUZA Alain, mon collègue de première heure, pour sa promptitude, sa rigueur et sa disponibilité sans faille. Je me fais un agréable devoir de lui témoigner ma sincère admiration,

- Aux Docteurs KOUAME Koffi Gabouet, AMOIKON Ernerst, ASSA Achy Mathieu, ASSI Bessekon, ADOU Kobenan Fiéni, N'GUESSAN Aya Nicaise, d'ALMEIDA Marie Anne, KADJO Blaise, OUATTARA Souleymane, KOUA Hervé, ABOUA Louis, KOUADIO Elise, KOUASSI Germaine, YEBOUA Aka François, pour leurs encouragements. Je vous dis merci de tout cœur pour cette marque d'attention à mon endroit,

- Aux Docteurs YAPI Ahoua, KONE Soleymane, MANH Tia Gabriel, SISSOUMA Drissa, BOUAFOU Kouamé, KOUAKOU Léandre, AHUI Marie Louise, SORO Tianga, ABDEL Hay, FADEL Mohamed, SORO Fatou, AKPESSE Alexandre, YAO Sylvain, AMONKAN Augustin, YAO Patrick, N'ZI Gervais, ZANNOU Tchocko Viviane, NENE-BI Anthelme, KOUAKOU Siransy, IRIE Geneviève pour leur soutien moral et leur contribution dans la réalisation de ce travail,

-Aux Doctorants, MEA Arsène, ZAHOUI Stanislas, YAO Mathias, ATTO Virginie, KRA Yao Kossonou, MEITE Alassane, KPAHIE Fidèle, , BERTE Siaka, COULIBALY Abdoulaye, KOUAME Augustin, BLAHOUA Kassi Georges pour leur soutien moral et leur contribution dans la réalisation de ce travail,

-Aux techniciens animaliers et de laboratoire, KOUAKOU Edouard, OULAI Bah Jean, Feu CAMARA Aboubacar, Feu AKA Théodule, Feu GNENEGBE Gutenbreg, pour leur assistance précieuse,

-A tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail et qui n'ont pu être cités nommément. Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
I. INTRODUCTION.....	2
II- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	5
A - Organisation générale du système cardiovasculaire	5
B- Morphologie et anatomie du cœur des mammifères.....	6
1- Morphologie de la pompe cardiaque	6
2- Anatomie et constituants histologiques du cœur des mammifères	7
2-1 Péricarde.....	7
2-2 Myocarde.....	7
2-3 Endocarde.....	9
2-4 Filets nerveux	10
3- Ultrastucture et cytologie des tissus cardiaques	10
3-1 Cellules de la paroi myocardique	12
3-2 Autres constituants.....	15
4- Origine et mécanisme de la contraction cardiaque	15
4-1 Evènements mécaniques de la révolution cardiaque.	15
4-2 Origine de l'excitation de la fibre cardiaque.....	17
4-3 Mécanismes intimes de la contraction de la fibre myocardique	18
C – Organisation et structure du système vasculaire	19
1- Organisation et structure des artères	19
1-1 Intima	20
1-2 Média	20
1-3 Adventice ou externa,	20
2- Organisation et structure des veines	21
3- Organisation et structure des capillaires	21

	II
4- Organisation du système vasculaire cardiaque	22
D - Pression artérielle	23
1- Définition et mesure de la pression artérielle	23
1-1 Définition	23
1-2 Mesure.....	24
1-2-1 Mesure directe de Ludwig.....	24
1-2-2 Mesure indirecte	25
2- Régulation de la pression artérielle.....	25
2- 1 Régulation nerveuse.....	27
2-2 Régulation hormonale.....	28
2-2-1 Système Rénine – Angiotensine - Aldostérone (SRAA)	28
2-2-2 Hormone anti-diurétique (ADH)	29
2-2-3 Catécholamines.....	29
2-2-4 Facteur atrial natriurétique (ANF).....	29
2-2-5 Prostaglandines.....	30
2-2-6 Endothéline.....	30
2-2-7 Facteur de relaxation endothélium- dépendant (EDRF)	30
E- Effets physiologiques des β-bloquants et des anti-calciques.....	31
1- Physiologie des récepteurs β-adrénergiques et effets des β-bloquants	31
1-1 Physiologie des récepteurs β -adrénergiques	31
1-1-1 Récepteurs β adrénergiques myocardiques	31
1-1- 2 Récepteurs β -adrénergiques vasculaires	32
1-2 Effets des β -bloquants.....	34
1-2-1 Mécanisme d'action.....	34
1-2-2 Effets cardiovasculaires	34
2- Effets physiologiques des inhibiteurs calciques	35
2-1- Mécanisme d'action.....	36
2-2 Effets cardiovasculaires	38
F- <i>Parkia biglobosa</i> (Jacq.) Benth.....	39
1 - Description botanique	39
2 - Répartition géographique.....	39
3 - Caractéristiques phytochimiques.....	42
4- Données ethnobotaniques.....	42
4- 1 Feuilles	42
4-2 Ecorces	44
4-3 Racines	45
4- 4 Fruits	46

III – MATERIEL ET METHODES	48
A - Matériel biologique.....	48
1- Matériel végétal	48
1- 1 Méthode de préparation de l'extrait aqueux brut de <i>Parkia biglobosa</i> (EAPB).....	48
2- Matériel animal.....	48
2- 1 Lapins.....	50
2- 2 Rats	50
2- 3 Souris	50
B – Solutions physiologiques	52
1 - Solutions physiologiques normales et modifiées.....	52
2 - Solution d'atropine (ATR)	54
3 - Solution d'acétylcholine (ACh)	54
4 - Solution d'adrénaline (ADr).....	54
5 - Solution de propranolol (PR)	54
6 - Solution d'aténolol (AT)	54
7 - Solution de nifédipine (Nif).....	54
C-TECHNIQUES EXPERIMENTALES	55
1- Méthode d'étude de la toxicité aiguë.....	55
1-1 Répartition des souris et injection de EAPB	55
1-2- Détermination de la dose létale 50 % (DL ₅₀).....	55
1-2-1 Méthode graphique ou méthode de Miller et Tainter (1944).....	56
1-2-2 Méthode de calcul ou méthode de Dragsted et Lang. (1957)	56
2- Enregistrement de la pression artérielle du lapin par la méthode de Ludwig	57
2-1 Dispositif expérimental.....	57
2-2- Réalisation de la surpression.....	57
2-3- Intubation de la veine saphène.	59
2-4- Intubation de la carotide.	59
2-5- Enregistrement de la pression artérielle.....	60
3- Enregistrement de l'activité contractile du cœur isolé de rat	60
3-1 Description de la méthode de Langendorff (1895).....	60
3-2 Prélèvement du cœur et technique d'enregistrement.....	61
4- Traitement des résultats	61

IV - RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	65
PREMIERE PARTIE : TESTS PHARMACOLOGIQUES IN VIVO.....	65
A- Etude de la toxicité aiguë de EAPB chez la souris.....	65
1-Comportements de la souris sous l'effet de EAPB	65
2-Détermination de la DL₅₀ de EAPB par la méthode graphique.....	65
3- Détermination de la DL₅₀ par la méthode de calcul	68
4- Discussion – Conclusion	68
B – Effets comparés de EAPB et de l'acétylcholine sur la pression artérielle de lapin.....	70
1- Effet dose-réponse de EAPB sur la pression artérielle de lapin.....	70
2 - Effet dose- réponse de l'ACH sur la pression artérielle de lapin.....	71
3 - Effets comparés des interactions EAPB-Atropine et ACh-Atropine sur la pression artérielle de lapin	72
4 - Interactions EAPB- ACh et EAPB-stimulation du nerf X et du De Cyon sur la pression artérielle de lapin	75
4 – 1 Interaction EAPB –ACh sur la pression artérielle de lapin	75
4 - 2 Interaction EAPB-stimulation du nerf vague et du De Cyon sur la pression artérielle de lapin	75
5 - Discussion-Conclusion	78
C - Influence du propranolol et de EAPB sur l'hypertension induite par l'adrénaline.....	79
1- Interaction propranolol-adrénaline sur la pression artérielle de lapin.	79
1-1 Effet du propranolol sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline	79
1-2 Influence d'une association propranolol-adrénaline sur la pression artérielle de lapin....	81
2- Interaction EAPB – Adrénaline (ADr) sur la pression artérielle de lapin.	86
2-1 Effet de EAPB sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline.....	86
2 -2 Influence d'une association adrénaline-EAPB sur la pression artérielle de lapin.....	86
3- Interaction nifédipine - EAPB sur la pression artérielle de lapin.....	90
4- Discussion - Conclusion	94

DEUXIEME PARTIE : EFFETS D'UN EXTRAIT AQUEUX BRUT D'ECORCE DE TRONC DE PARKIA BIGLOBOSA SUR L'ACTIVITE CONTRACTILE SPONTANEE DU CŒUR ISOLE DE RAT 97

A – Effets de l'extrait aqueux brut de <i>Parkia biglobosa</i> (EAPB) sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat.	97
1- Effet dose-réponse de EAPB sur les contractions cardiaques.....	97
2- Interaction atropine–EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat.	103
3 - Influence de l'aténolol sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat en présence de l'adrénaline.	107
4 - Influence de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat en présence de l'adrénaline.....	107
5- Discussion-Conclusion	112
B – Rôle des ions dans l'action de EAPB sur l'activité cardiaque.....	113
1 - Rôle du calcium dans l'action de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat	113
1 - 1 Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hypocalcique	113
1 - 2 Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hypercalcique	115
2- Rôle du sodium dans l'action de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur.. isolé de Rat.	120
2-1 - Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hyposodique.....	120
2-2- Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hypersodique.....	124
3 - Rôle du potassium dans l'action de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....	124
3-1 - Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hypopotassique.....	124
3- 2 - Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hyper potassique	127
4 – Discussion-Conclusion	129

V- CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 132

VI- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 135

ANNEXES

PUBLICATIONS

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACh : acétylcholine

ADH : Hormone Anti-Diurétique

ADr : adrénaline

AMP_C : adénosine monophosphate cyclique

ANF : Facteur Atrial Natriurétique

AT : aténolol

ATP : Adénosine triphosphate

ATPase : Adénosine triphosphatase

ATR : atropine

CE₅₀ : concentration efficace 50 %

DL₅₀ : dose létale 50 %

EAPB : extrait aqueux brut d'écorce de *Parkia biglobosa*

EDRF : Facteur de Relaxation Endothélium- Dépendant

g/l : gramme par litre

GTP : guanosine triphosphate

HTA : hypertension artérielle

hyperCa²⁺ : hypercalcique

hyperK⁺ : hyperpotassique

hyperNa⁺ : hypersodique

hypoCa²⁺ : hypocalcique

hypoK⁺ : hypopotassique

hypoNa⁺ : hyposodique

I.P: intrapéritonéale

ISH: International Society of Hypertension

J N C : Joint National Committee

ml: millilitre

mg/ml: milligramme par millilitre

mg/kg de p.c : milligramme par kilogramme de poids corporel

ME : Mac Ewen

MLCK: Myosin Light Chain Kinase

mmHg : millimètre de mercure

N- ADr : Noradrénaline

Nif : nifédipine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PD : pression diastolique

PR : propranolol

PS : pression systolique

SRAA : Système Rénine – Angiotensine - Aldostérone

T : témoin

VOC : Voltage Operated Channel

°C : degré Celsius

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Morphologie du cœur de Rat http://www.dsome.tice-burkina.bf// Terminale.3.02.07.....	8
Figure 2 : Coupe longitudinale du cœur de Rat http://www.dsome.tice-burkina.bf/Terminale.3.02.07	11
Figure 3 : Système de conduction du cœur.....	13
Figure 4 : Ultrastucture du muscle strie cardiaque (GANONG, 1977).....	16
Figure 5 : Mécanisme de la contraction myocardique induite par l'augmentation de l'AMP _C http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/pharma/site_fac/poly-site-web.pdf . 5-12-06.....	33
Figure 6 : <i>Parkia biglobosa</i>	40
Figure 7 : <i>Parkia biglobosa</i>	41
Figure 8 : Animaux.....	51
Figure 9 : Dispositif expérimental d'étude de la pression de Lapin (Laboratoire de physiologie animale).....	58
Figure 10 : Dispositif expérimental d'étude de l'activité mécanique du cœur isole de Rat (Laboratoire de physiologie animale)	62
Figure 11 : Pourcentage de mortalité des souris en fonction du logarithme de la dose de EAPB.....	67
Figure 12 : Pourcentage de mortalité des souris en fonction du logarithme de la concentration de EAPB.....	69
Figure 13 : Effet de EAPB sur la pression artérielle de Lapin.....	71
Figure 14 : Effet de l'acétylcholine (ACh) sur la pression artérielle de Lapin.....	73
Figure 15 : Interactions EAPB – Atropine (A) et acétylcholine – atropine (B) sur la pression artérielle de Lapin.....	74
Figure 16 : Interaction Acétylcholine – EAPB sur la pression artérielle de Lapin.....	76
Figure 17 : Interaction EAPB – Stimulation des nerfs X et De Cyon sur la pression artérielle de Lapin.....	77
Figure 18 : Interaction Adrénaline (ADr)- Propranolol (PR) sur la pression artérielle de Lapin.....	80

Figure 19 : Influence du propranolol sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline.....	82
Figure 20 : Interaction Adrénaline (ADr) – Propranolol (PR) sur la pression artérielle de Lapin.....	83
Figure 21 : Influence du mélange ADR-PR sur l'amplitude de l'hypertension.....	84
Figure 22 : Influence du mélange ADR-PR sur la durée de l'hypertension.....	85
Figure 23 : Interaction Adrénaline (ADr) - EAPB sur la pression artérielle de Lapin.....	87
Figure 24 : Influence de EAPB sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline.....	88
Figure 25 : Interaction Adrénaline (ADr) - EAPB sur la pression artérielle de Lapin.....	89
Figure 26 : Influence du mélange ADR-EAPB sur l'amplitude de l'hypertension.....	91
Figure 27 : Influence du mélange ADR-EAPB sur la durée de l'hypertension.....	92
Figure 28 : Interaction Nifédipine (Nif)- EAPB sur la pression artérielle de Lapin.....	93
Figure 29 : Effet dose-réponse de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat.....	98
Figure 30 : Effet dose –réponse de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....	99
Figure 31 : Effet dose – réponse de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....	100
Figure 32 : Evolution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques en fonction du logarithme de la concentration de EAPB.....	102
Figure 33 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence d'atropine.....	104
Figure 34 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence d'atropine.....	105
Figure 35 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence d'atropine.....	106
Figure 36 : Effet de l'adrénaline sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....	108
Figure 37 : Effet de l'adrénaline sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....	109
Figure 38 : Effet de l'adrénaline sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....	110
Figure 39 : Effet de l'adrénaline sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence de EAPB.....	111

Figure 40 : Effet du milieu hypocalcique sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de RAT.....114

Figure 41 : Effet de EAPB sur l'activité contractile du cœur isolé de Rat en solution hypocalcique.....116

Figure 42 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hypocalcique.....117

Figure 43 : Effet du milieu hypercalcique sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....118

Figure 44 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....119

Figure 45 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hypercalcique.....121

Figure 46 : Effet du milieu hyposodique sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.....122

Figure 47 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hyposodique.....123

Figure 48 : Effet de EAPB sur l'activité mécanique spontanée du cœur isolé de Rat en solution hypersodique.....125

Figure 49 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hypopotassique.....126

Figure 50 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hyperpotassique.....128

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : classification de la pression artérielle chez l'adulte selon le J N C VII (2003).....	26
<u>Tableau II</u> : Résultats de l'analyse phytochimique (AJAIYEoba et EDITH, 2002).....	43
<u>Tableau III</u> : Composition chimique de l'écorce de tronc de <i>Parkia biglobosa</i> (Jacq.) Benth.....	43
<u>Tableau IV</u> : Tableau synoptique de la préparation de l'extrait aqueux brut de l'écorce de <i>Parkia biglobosa</i>	49
<u>Tableau V</u> : Composition des solutions physiologiques normales et modifiées.....	53
<u>Tableau VI</u> : Mortalité des souris en fonction de la dose de EAPB.....	66
<u>Tableau VII</u> : Variations de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques en fonction de la concentration de EAPB.....	101



INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA), pathologie en pleine expansion en Afrique, est la maladie cardiovasculaire la plus répandue en Afrique Noire (AKINKUNGBE, 1976 et 1987 ; BERTRAND, 1985 et 1997 ; MONKAM-MBOUENDE, 1989 et TOUZE, 2001). En Côte d'Ivoire, elle toucherait 14 % de la population générale et représenterait 15-20 % des hospitalisations de l'adulte (BERTRAND *et al.*, 1976 et COMOIE *et al.*, 1993). Une enquête, réalisée en 2006 dans le cadre du Programme STPES du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique de Côte d'Ivoire, sur les maladies chroniques dans les régions des lagunes, a révélé à Abidjan une prévalence de 21,7 %.

La prévalence élevée de l'HTA et l'importance des complications cardiaques, néphrologiques et cérébrales témoignent de toute sa gravité. Aussi, constitue-elle un problème majeur de santé publique (KOATE *et al.*, 1981; BERTRAND, 1985; BERTRAND *et al.*, 1981).

Cette affection se présente sous deux formes selon que les causes sont facilement identifiables ou pas. On parle alors d'hypertension primitive ou essentielle et d'hypertension secondaire (GROSS *et al.*, 1986 ; IZZO et CASE, 1995).

Pour ces auteurs, les circonstances de l'hypertension essentielle (90 à 95 % des cas) sont, entre autres, l'augmentation de la résistance périphérique par la réduction des diamètres des vaisseaux (dépôt de cholestérol ou la réduction de la compliance de la paroi interne vasculaire par exemple), l'augmentation exagérée du débit sanguin artériel ou le dysfonctionnement de la régulation de la pression artérielle par le système nerveux autonome.

Quant à l'hypertension artérielle secondaire (5 à 10 % des cas), les causes sont multiples et peuvent provenir de l'administration de drogues ou de produits chimiques, d'états physiologiques particuliers (grossesse par exemple) ou de maladies organiques particulières, congénitales ou acquises, dont les néphropathies sont parmi les plus courantes (MEYER, 1978 ; GROSS *et al.*, 1986; KOATE *et al.*, 1987 ; IZZO et CASE, 1995).

La réduction ou la suppression de l'hypertension passe par un traitement médical et/ou par l'application de règles hygiéno-diététiques.

Face au nombre de plus en plus croissant de cas d'hypertension révélés en Afrique Noire, et à la complexité de cette maladie, la thérapeutique moderne propose une gamme de plus en plus importante de médicaments antihypertenseurs. Malheureusement, leur coût élevé les rend quasiment inaccessibles aux populations des pays du tiers monde (BRECKENRIDGE, 1982 ; OMS, 1998). Par exemple, en Côte d'Ivoire, le coût moyen mensuel de la prise en charge de l'hypertension est de 23913,5F CFA soit 65,2 % du SMIG actuel qui est de 36680F CFA (Consensus de Bassam sur la prise en charge de l'hypertension artérielle à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan, 2006). En conséquence, en Afrique, les malades hypertendus ont recours à la médecine traditionnelle par l'utilisation des tradimédicaments qui sont, au plan socioculturel et économique, à leur portée.

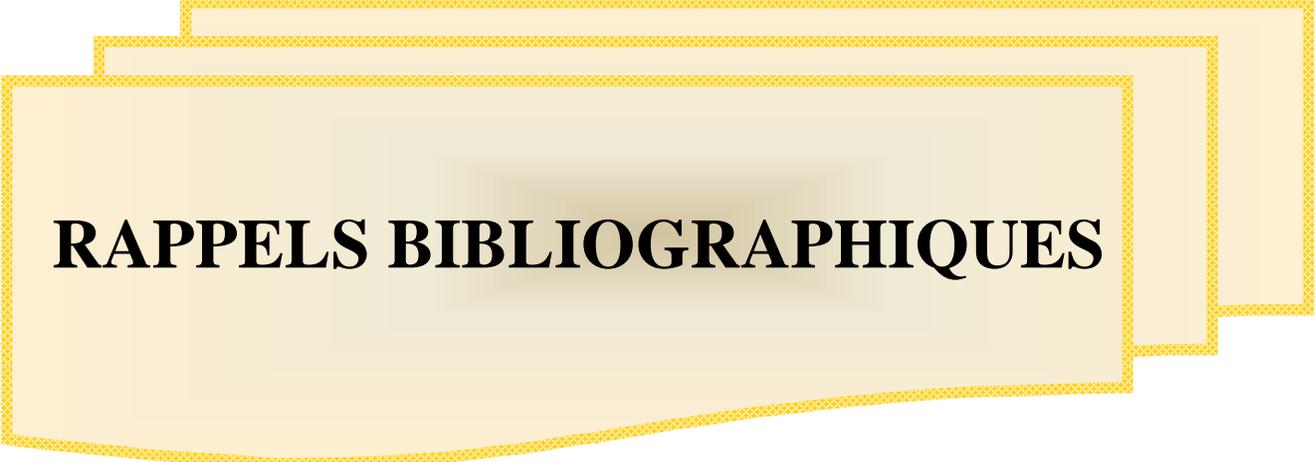
C'est ainsi que plusieurs recettes médicamenteuses à base de plantes, réputées antihypertensives et reconnues pour leurs effets thérapeutiques, telles *Allium sativum* (MARTIN *et al.*, 1992), *Musanga cecropioides* (KAMANYI *et al.*, 1995), *Parkia biglobosa* (ASSANE *et al.*, 1993 ; BONNAH *et al.*, 1998), *Mareya micrantha* (ABO *et al.*, 2000), *Lantana camara* (BELEMTOUGRI *et al.*, 2001) *Heliotropium indicum* (TRAORE *et al.*, 2007) et *Ziziphus mauritiana* (KOFFI *et al.*, 2008), sont proposées par la médecine traditionnelle pour le traitement de cette affection.

Dans ce contexte, ADJANOHOUN *et al.* (1987), ont rapporté plusieurs vertus curatives de l'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* (*Mimosaceae*), communément appelé *nééré* en langue malinké de Côte d'Ivoire. Elle est préconisée dans le traitement des troubles cardiaques et de l'hypertension. Mais elle est également utilisée dans le traitement de l'amibiase, l'ankylostomiase, l'ascaridiose, l'asthme, la stérilité, les ulcères gastroduodénaux et les douleurs dentaires. De même, les travaux de KOUADIO *et al.* (2000), réalisés à partir d'extraits hexanique, méthanolique et aqueux d'écorce, ont aussi mis en évidence des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires du *nééré*.

Sur le plan alimentaire, les graines du *nééré*, cuites et fermentées, façonnées en boulettes noirâtres, constituent un condiment, à odeur forte et désagréable, mais très apprécié dans la cuisine africaine pour les sauces. Cette denrée, vendue sur le marché sous le nom de "Soumbala" ou "Sumbala" chez les Mandé, a une action hypotensive. Mais c'est surtout les travaux de ASSANE *et al.* (1993), BONNAH *et al.* (1998), qui ont montré que les graines de cette plante présentent une activité anti-hypertensive, qui retiennent notre attention.

Notre travail a pour objectif général, la mise en évidence des mécanismes d'action physiologiques et pharmacologiques d'un extrait aqueux total ou brut d'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* (*Mimosaceae*) sur le système cardio-vasculaire de mammifères, aux fins de mettre en évidence ses caractéristiques thérapeutiques. Dans cette optique, les objectifs spécifiques suivants sont retenus :

- 1- Déterminer la gamme des concentrations d'un extrait aqueux brut d'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* (EAPB) actives sur le système cardiovasculaire par une étude de la toxicité aiguë.
- 2- Décrire les effets physiologiques des concentrations actives de EAPB sur deux fonctions du système cardio-vasculaire : la pression artérielle et l'activité contractile rythmique et spontanée du cœur.
- 3- Etudier les éventuelles interactions entre l'extrait aqueux brut d'écorce de *Parkia biglobosa* et certaines substances pharmacologiques dont les propriétés sont connues en vue d'appréhender les mécanismes d'action.
- 4- Par la méthode de variation des concentrations des ions majoritaires (Na^+ , K^+ , et Ca^{2+}) du milieu physiologique, évaluer l'influence de cette substance sur les mécanismes des transferts ioniques transmembranaires en particulier, les ions calcium responsables de la contraction du myocarde.



RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

II- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

A - Organisation générale du système cardiovasculaire

D'un point de vue anatomique, le système cardiovasculaire, chez les êtres pluricellulaires tels que les mammifères, est composé d'un réseau de vaisseaux sanguins qui sont des tubes ou conduits dans lesquels circule le sang propulsé par une pompe, le cœur. Le cœur est composé de quatre cavités dont deux oreillettes en situation haute et deux ventricules en position basse. Ces cavités sont reliées entre elles deux à deux dans le plan sagittal (une oreillette et un ventricule) pour former un hémicœur. Mais chaque cavité est reliée au réseau des vaisseaux sanguins. Le cœur est donc un organe creux essentiellement constitué d'un muscle épais appelé le myocarde qui est le plus résistant de l'organisme.

Au plan fonctionnel, le cœur est donc le centre du système circulatoire. L'observation de l'activité cardiaque révèle qu'il reçoit le sang (environ cinq litres de sang le traverse à chaque minute) depuis les différentes parties de l'organisme et le propulse ensuite pour assurer la perfusion des tissus et organes. Le cœur pompe le sang continuellement et le fait circuler à travers 96 000 kilomètres de vaisseaux sanguins, et ceci pendant toute une vie, sans arrêt.

La principale fonction du cœur, à tout instant, consiste donc à distribuer le sang enrichi en oxygène dans tout l'organisme. Comme pompe, il fonctionne suivant ses deux hémicœurs (gauche et droit).

L'hémicœur gauche, par son ventricule, propulse le sang dans un tuyau principal, l'artère aorte, qui est prolongé par le réseau artériel ou réseau de distribution proprement dit. Les artères se subdivisent en ramifications de plus en plus fines, les artérioles puis les capillaires, qui permettent eux, les échanges de nutriments et d'oxygène, entre la circulation sanguine et les cellules des tissus qui composent les différents organes. (TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; FRAYON *et al.*, 2005).

Le sang est ensuite récupéré par d'autres conduits, les veinules issues des capillaires. Elles s'assemblent pour donner les veines qui vont donc de la périphérie vers l'oreillette droite de l'hémicœur droit. Le ventricule droit expulse ensuite ce sang appauvri en oxygène dans les réseaux d'échange des gaz (O_2 et CO_2) au niveau des poumons. Des poumons, le sang enrichi en oxygène, revient dans l'hémicœur gauche par l'oreillette gauche, arrive ensuite dans le ventricule et le cycle recommence (TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; FRAYON *et al.*, 2005).

Cette caractéristique place le cœur dans la position de pompe foulante, lorsqu'il chasse le sang dans le système artériel et de pompe aspirante, lorsqu'il contribue à son retour par le système veineux

dont les veines caves et les veines pulmonaires. Le sang se déplace donc dans un circuit fermé, globalement circulaire qui permet d'observer deux types de circulation :

- la grande circulation ou circulation systémique, qui s'effectue sous haute pression permettant d'alimenter tous les organes y compris le cœur lui-même et les poumons, en nutriments ou substances (oxygène, glucose, etc.) nécessaires au métabolisme des cellules;

- la petite circulation ou circulation pulmonaire, plus courte, assurant l'échange gazeux (O_2 et CO_2) entre le milieu interne (sang) et le milieu extérieur (alvéoles). Cette circulation pulmonaire, s'effectue à une pression plus basse.

La double pompe cardiaque est donc placée aux points de raccordement de la grande et de la petite circulation.

Cependant, il y a lieu de distinguer la circulation d'alimentation du cœur lui-même par les artères coronaires, circulation qui est intégrée dans le système circulatoire systémique.

L'organisation générale du système cardiovasculaire assure ainsi la fonction de distribution du sang chargé de toutes les molécules nécessaires au fonctionnement des cellules (oxygène, glucose etc.) et d'éliminer les déchets (l'urée, le CO_2 , etc.) au niveau des reins et des poumons par exemple (TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; FRAYON *et al.*, 2005).

Par son fonctionnement, le système cardiovasculaire révèle ainsi trois notions essentielles :

- la pompe cardiaque qui pulse le sang grâce à la contraction du muscle myocardique ;
- le système vasculaire, conducteur du sang vers tous les tissus ;
- la pression sanguine, force engendrée par l'écoulement du sang (liquide) dans les tubes (artères).

B- Morphologie et anatomie du cœur des mammifères

1- Morphologie de la pompe cardiaque

Chez les mammifères, le cœur est un organe en forme de mangue. Le cœur d'un homme adulte a la forme et la dimension d'un poing serré. Sa base légèrement pointue, est appelée apex. Chez le rat par exemple, il a la grosseur du pouce d'un homme adulte et pèse environ 10 g. Chez le mouton, son poids moyen est estimé à 300 g et 500 g chez le bœuf. Il est enfermé dans un sac fibreux, le péricarde, et suspendu entre les deux poumons dans un espace appelé médiastin. En fait, il est maintenu suspendu dans le péritoine par l'intermédiaire de ligaments qui partent du péricarde vers les vertèbres, le sternum et le diaphragme (BRIZON et CASTAING, 1996).

En réalité, le cœur est un muscle creux. Chez les Mammifères, il est subdivisé morphologiquement en deux moitiés longitudinales, les hémicœurs droit et gauche, chacun comprenant deux cavités ou « chambres » : l'oreillette et le ventricule (TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; VANDER *et al.*, 1995 ; POCHMALICKI, 2004). Les cavités auriculaire et ventriculaire d'un hémicœur, communiquent entre elles, mais les chambres de l'un, ne communiquent pas directement avec les chambres de l'autre (TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; ROBERT et VINCENT, 1995; POCHMALICKI, 2004). Ainsi, les oreillettes droite et gauche d'une part et les ventricules droit et gauche d'autre part sont distincts et séparés respectivement par des cloisons inter-auriculaires et inter-ventriculaires ou septum inter-ventriculaires (figure1).

2- Anatomie et constituants histologiques du cœur des mammifères

Le cœur des mammifères est en grande partie musculaire avec le myocarde comme constituant essentiel. Mais comme tous les tissus des organismes pluricellulaires, le cœur est un organe vascularisé (coronaires) et innervé (système neuro-végétatif). L'existence des quatre cavités, permet d'observer au niveau des parois (auriculaires et ventriculaires) de l'extérieur vers l'intérieur, le péricarde, le myocarde et l'endocarde.

2-1 Péricarde

Le péricarde est un sac fibro-séreux qui entoure le cœur et qui est à l'origine des vaisseaux. Il est composé de deux parties ; le péricarde séreux qui est l'organe de glissement et le péricarde fibreux qui entoure le péricarde séreux. Il constitue l'organe de fixité et de protection du cœur. Le péricarde séreux comporte deux feuillets ; le feuillet viscéral qui recouvre le cœur et se prolonge sur les pédicules vasculaires du cœur (surtout artériels), le feuillet pariétal qui recouvre le premier et tapisse la face profonde du péricarde fibreux (TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; VANDER *et al.*, 1995 ; BRIZON et CASTAING, 1996 ; POCHMALICKI, 2004 ; SAVINEAU, 2007). Le péricarde fibreux quant à lui, plus externe, est une membrane épaisse et résistante qui engaine l'origine des gros vaisseaux du cœur qu'il relie par ailleurs, aux organes voisins par les ligaments.

2-2 Myocarde

Il comporte les cellules musculaires communes et les cellules dites conductrices (SAVINEAU, 2007). Mince au niveau des oreillettes, il est plus épais au niveau des ventricules surtout le gauche (BRIZOU et CASTAING, 1996).

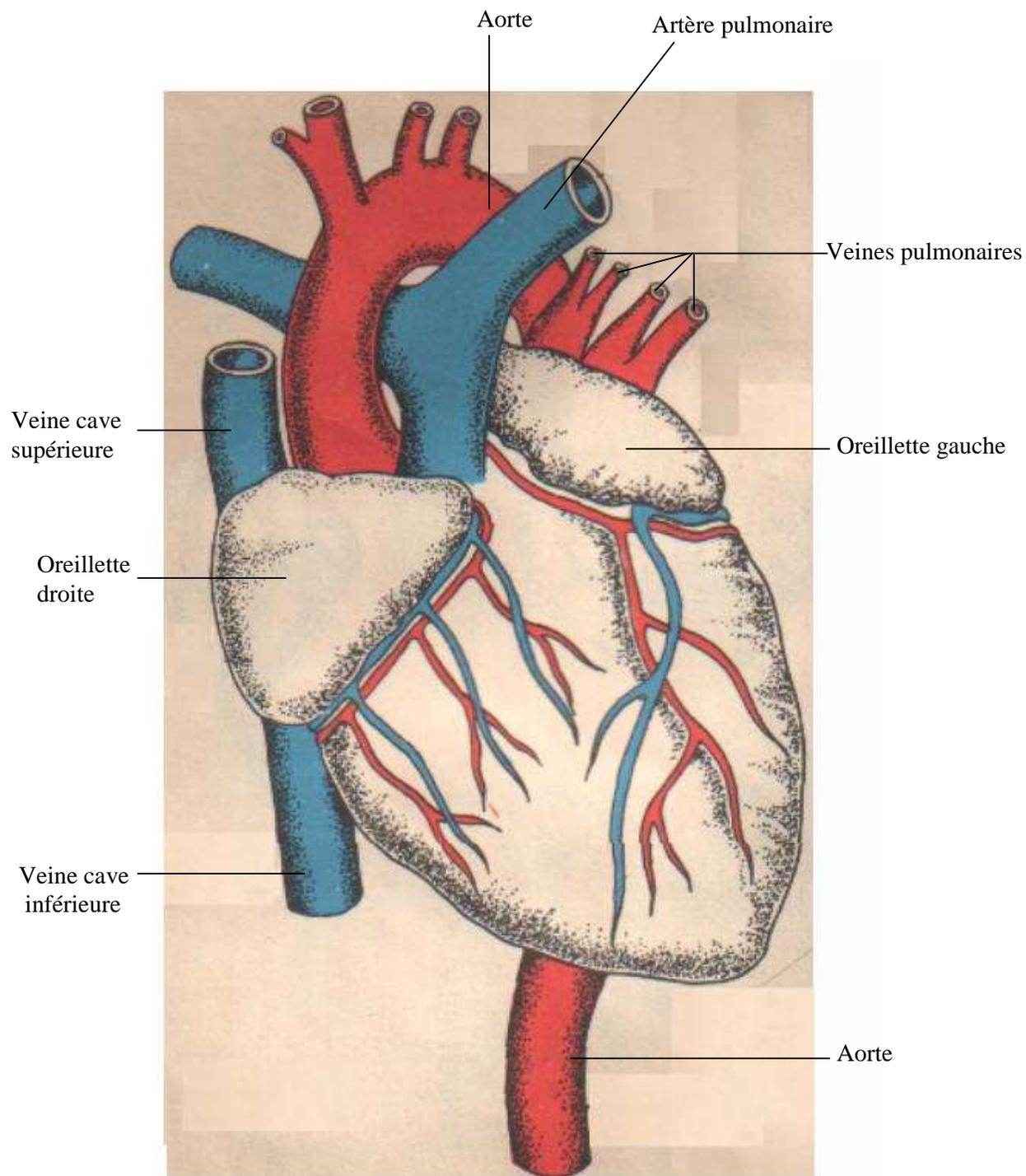


Figure 1 : Morphologie du cœur de Rat [http:// www.dsome.tice-burkina.bf/
/Terminale . 3-02 -07](http://www.dsome.tice-burkina.bf/Terminale.3-02-07)

Les cellules communes ou cardiomyocytes, plus nombreuses, avec un diamètre de (100-50 μm), contiennent de nombreuses myofibrilles contractiles et des mitochondries. Ce sont elles qui sont à la base de la contraction du muscle cardiaque. Les cellules dites conductrices présentent un diamètre plus petit (3-5 μm) avec nettement moins de myofibrilles (SAVINEAU, 2007).

Ces cellules concernent les cellules du tissu nodal de l'auto-excitation du cœur avec chez l'Homme le nœud sinusal de KEITH et FLACK situé au plafond de l'oreillette droite, à la base de la veine cave supérieure. Ces cellules sinusales sont le siège d'une activité électrique spontanée, régulière, qui stimule le myocarde de manière rythmique et assure au cœur l'automatisme de son fonctionnement

Le nœud de KEITH et FLACK est relayé par le nœud sino-auriculaire d'ASCHOFF-TAWARA, situé dans le plancher de l'oreillette droite (GUYTON *et al.*, 1974; SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 2000; SAVINEAU, 2007).

Les cellules conductrices concernent également les cellules d'un tissu conducteur organisé en faisceau de His puis en fibres du réseau de Purkinje. Le faisceau de His part du nœud d'ASCHOFF-TAWARA et se ramifie abondamment en réseau de Purkinje dans le myocarde ventriculaire.

En réalité toutes les cellules du myocarde sont conductrices de l'influx d'excitation qui part du nœud sinusal sauf que la communication est interrompue entre le myocarde auriculaire et le myocarde ventriculaire par du tissu fibreux électriquement résistant.

2-3 Endocarde

Situé à l'intérieur de chaque hémicœur, l'endocarde est constitué d'un tissu conjonctif fibreux qui est directement en contact avec le sang contenu dans les cavités cardiaques. Il forme des voiles dit valvules qui sont au nombre de trois pour la tricuspide dans l'hémicœur droit fermant l'ouverture entre l'oreillette et le ventricule afin d'empêcher le sang d'être refoulé dans l'oreillette lors de la contraction du ventricule. Au niveau de l'hémicœur gauche, la valvule homologue dite mitrale, est formée de deux voiles. Ces deux types de valvules appelées également valvules auriculo-ventriculaires sont grandes mais fragiles (figure 2). Elles sont dotées de cordages ou haubans qui empêchent leur retournement sur elles mêmes. Ces cordages sont rattachés à des renforcements ou excroissances de myocarde appelés muscles papillaires. On observe aussi la présence de valvules sigmoïdes entre les ventricules et la sortie des artères (aorte et pulmonaire). Elles sont situées à la base de l'artère et sont constituées chacune de trois replis fibreux en forme de cupules qui, lors de l'éjection du sang, sont plaquées contre la paroi artérielle. En fait, toutes ces valvules permettent la circulation du sang dans « le bon sens », c'est-à-dire des veines vers les oreillettes puis des ventricules vers les artères (BRIZON et CASTAING, 1996).

2-4 Filets nerveux

Ces filets nerveux aboutissent au cœur avec leurs corps cellulaires dans le bulbe rachidien ou dans la moelle épinière. Il en existe deux types ou catégories, qui appartiennent au système neuro-végétatif; le système nerveux sympathique ou orthosympathique et le système nerveux parasympathique avec en particulier, le nerf pneumogastrique gauche et droit (BRIZON et CASTAING, 1996).

Par exemple chez le lapin, le rat, le chien et chez l'homme, des filets du nerf pneumogastrique, partent du bulbe rachidien et aboutissent aux parois auriculaires droites principalement et au niveau des cellules nodales. Le centre nerveux du système parasympathique cardiaque, logé dans le bulbe rachidien, est dit centre cardiomodérateur. Il assure le tonus parasympathique.

Les filets nerveux du système orthosympathique ont leurs corps cellulaires localisés dans le ganglion étoilé qui fait partie de la chaîne ganglionnaire parallèle à la moelle épinière. Leurs axones entrent en liaison avec les neurones orthosympathiques de la moelle épinière cervico-dorsale et les cellules myocardiques ventriculaires. Le système orthosympathique a une action accélératrice sur le rythme cardiaque; avec un centre cardioaccélérateur assurant le tonus orthosympathique (BRIZON et CASTAING, 1996).

Ainsi, le système parasympathique inhibe le cœur et le système orthosympathique en accélère le rythme. Le rythme cardiaque dépend ainsi de l'automatisme sinusal, du tonus parasympathique et du tonus orthosympathique.

Par ailleurs, des fibres nerveuses partent de l'oreillette droite et forment à ce niveau, avec les autres fibres, le plexus cardiaque. D'autres fibres encore, partent de la crosse aortique et des artères carotides. Ces fibres nerveuses entrent en liaison avec la moelle épinière ou le bulbe rachidien. Elles constituent ainsi l'innervation centripète ou sensitive du système nerveux parasympathique. Reliées au centre nerveux modérateur, elles transmettent tous les renseignements concernant par exemple la variation du taux de gaz carbonique, de la pression sanguine liée à la concentration des électrolytes (ions) dans le sang et de la pression du sang dans la crosse aortique.

De ce point de vue, elles constituent le système nerveux qui participe à la régulation extrinsèque du fonctionnement cardiaque.

3- Ultrastucture et cytologie des tissus cardiaques

La constitution histologique du cœur est en rapport avec le fait que c'est un muscle creux soumis à des efforts contractiles souvent intenses liés à sa capacité d'adaptation aux besoins de l'organisme.

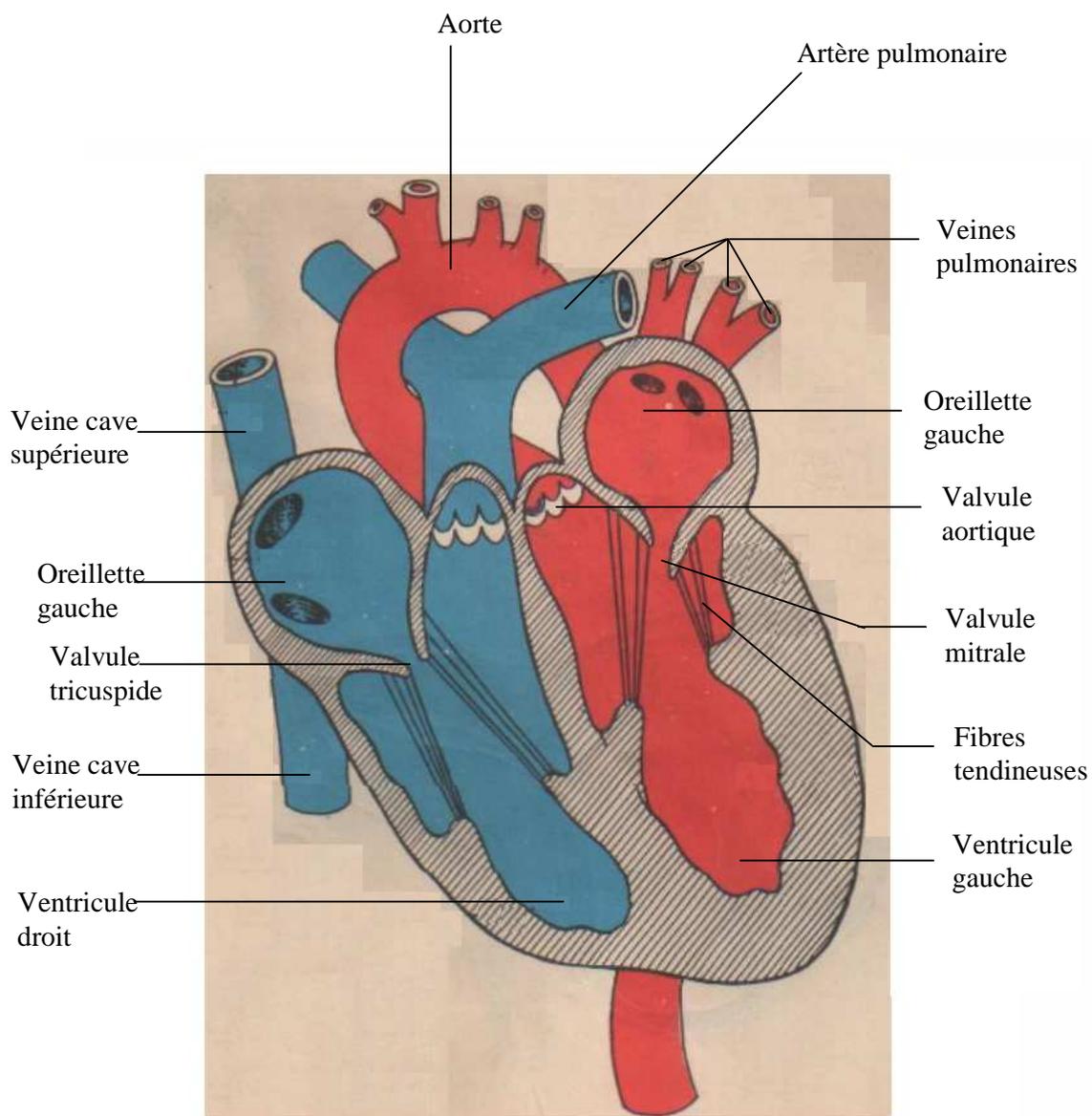


Figure 2 : Coupe longitudinale du cœur de Rat <http://www.dsome.tice-burkina.bf/Terminale.3-02-07>

Les constituants histologiques, dont le rôle est essentiel dans cette fonction contractile, sont les cellules du myocarde de la paroi des cavités auriculaires et ventriculaires. Les autres constituants, telles les cellules conductrices qui forment à la fois, le nœud sinusal et le nœud sino-auriculaire d'une part et les systèmes de conduction de l'influx excitateur comme les faisceaux de His et le réseau de Purkinje d'autre part feront moins l'objet d'une étude détaillée.

3-1 Cellules de la paroi myocardique

Le myocarde est constitué de cellules rectangulaires ou myocytes qui s'emboîtent les unes dans les autres. Ces cellules sont attachées entre elles au niveau des disques intercalaires pour prévenir les risques dus aux efforts importants qu'elles développent. Elles sont ainsi disposées en couches étroitement liées les unes aux autres grâce à des fibroblastes pour former la paroi qui encercle complètement les cavités cardiaques. Ces myocytes constituent 75 % de la masse cardiaque et représentent 25 % du nombre des cellules de l'organisme tout entier. Elles sont incapables de se reproduire. D'aspect strié, elles sont assimilables aux cellules des muscles squelettiques. Ces cardiomyocytes, au niveau de l'oreillette comme du ventricule, possèdent un noyau central, allongé dans le sens du plus grand axe. En plus des myofibrilles qui divergent autour du noyau, le cytoplasme contient des organites divers que sont les mitochondries, plus abondantes que dans le cas de la cellule musculaire squelettique. Les tubules T, sont plus volumineux et siègent au niveau des stries Z. Le réticulum sarcoplasmique est plus grêle. La membrane plasmique ou sarcolemme comporte de nombreux récepteurs.

En plus du rôle très important qui consiste à assurer l'assemblage des cellules entre elles, les fibroblastes favorisent le captage des métabolites, participent à la production d'hormone, exercent le contrôle de l'environnement et induisent la cicatrisation d'éventuel infarctus.

Les myofibrilles disposées longitudinalement, donnent à la cellule, au microscope optique, un aspect strié (figure 3). Ces myofibrilles, formées de filaments épais de myosine et de filaments fins d'actine, sont organisées de manière séquentielle selon une distribution comparable à celle de la cellule musculaire squelettique. La contraction s'y fait par glissement de ces filaments les uns par rapport aux autres. Toutefois, les fibres cardiaques sont beaucoup plus courtes que les fibres musculaires squelettiques qui sont longues et cylindriques avec plusieurs prolongements ramifiés.

Au niveau de la membrane de la fibre cardiaque ou sarcolemme, les disques intercalaires présentent en particulier, entre deux cellules des zones de quasi-fusion des membranes dites « tight-junctions » ou jonctions de type serré, qui permettent au potentiel d'action ou à l'influx excitateur, de se propager aisément d'une cellule à l'autre.

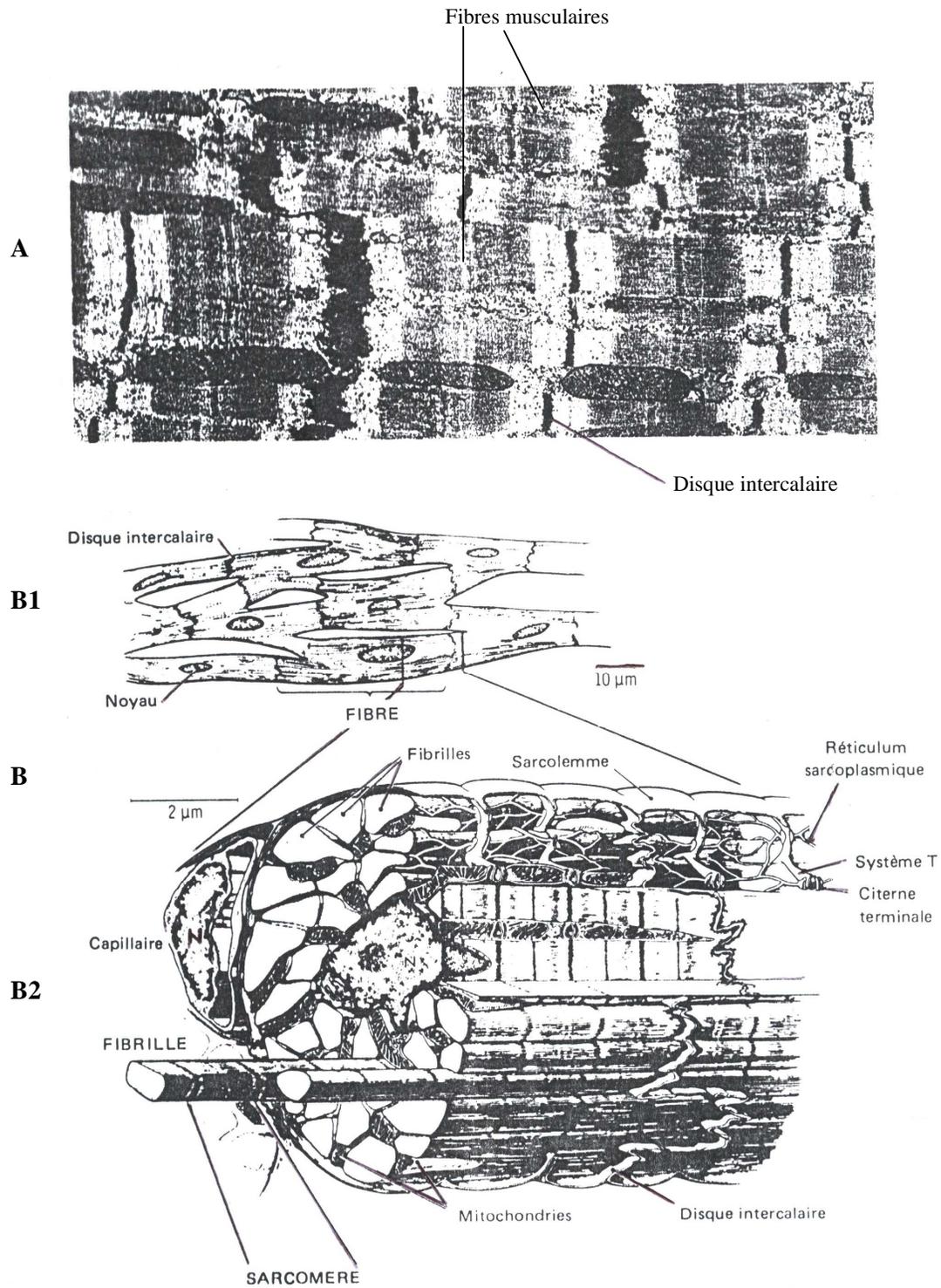


Figure 3 : Ultrastructure du muscle strié cardiaque (GANONG, 1997)

A : Photomicrographie du muscle cardiaque (x12000)

B : Schéma du muscle cardiaque tel qu'il est vu au microscope optique (B1) et au microscope électronique (B2)

Grâce à ce dispositif, le myocarde, tout en étant formé d'éléments cellulaires distincts, fonctionne comme un syncytium, c'est-à-dire d'un bloc comme une cellule unique (GANONG, 1977; TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; ROBERT et VINCENT, 1995; SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 2000; STEPHENSON, 2002 ; POCHMALICKI, 2004).

Le sarcolemme comporte également de nombreux récepteurs, dont ceux de l'Acétylcholine (ACh), des récepteurs α_1 , β_2 et surtout β_1 de l'Adrénaline/Noradrénaline, des récepteurs AT1 de l'angiotensine II mais aussi des canaux calciques voltage dépendant et ligand dépendant (CATALA *et al.*, 2007)

Les myofibrilles, par leur adhésion aux disques intercalaires, sont organisées en séquences reproductibles. Entre deux séquences de myofibrilles contractiles, se trouve une ligne Z dans le sens de la largeur de la cellule. Cette ligne Z constitue la zone d'encrage des filaments de myosine. Au niveau de la ligne Z, une invagination du sarcolemme dit système T, s'enfonce dans la cellule myocardique qui contient par ailleurs, un grand nombre de mitochondries allongées, en contact étroit avec les fibrilles contractiles (GANONG, 1977;. ROBERT et VINCENT, 1995; VANDER *et al.*, 1995) (figure 3 B2).

Entre deux systèmes T, le réticulum sarcoplasmique constitue un container à ions calcium essentiellement, ion qui joue un rôle de premier plan dans les mécanismes d'excitation-contraction de la cellule myocardique (SAVINEAU 2007).

Le fonctionnement de l'ensemble de ces éléments contractiles se trouve sous l'influence de l'action des nerfs orthosympathiques et des hormones catécholaminiques de sorte que, toute substance ayant un effet sur le degré de contraction cardiaque, agit sur l'activité des myofibrilles.

En plus des myocytes contractiles, il existe au niveau du myocarde, des cellules dites myoendocrines peu pourvues en myofibrilles contractiles mais possédant surtout des propriétés endocrines. Ces myoendocrines contiennent des grains de sécrétion de trois types (A, B et C) de peptides natriurétiques connus collectivement sous les noms ANP et BNP et CNP. Le peptide de type A est sécrété par les cellules myoendocrines atriales en réponse à une dilation auriculaire. Le peptide de type B est sécrété par les myoendocrines ventriculaires en réponse à l'élévation de la pression en fin de diastole et à l'augmentation du volume. Le peptide de type C provient des cellules endothéliales en réponse aux effets de cisaillement pariétal et de leur conséquence sur le volume sanguin par vasoconstriction et sur la pression des vaisseaux.

La résultante de ces actions hormonales donne sur les vaisseaux, une diminution de pression artérielle par vasodilatation et une inhibition de la sécrétion de l'endothéline et de la rénine angiotensine aux propriétés vasoconstrictrices. Sur le rein, il s'ensuit une augmentation considérable de la diurèse et de la natriurèse (CATALA *et al.*, 2007).

3-2 Autres constituants

En plus des cellules myocardiques, le plafond et le plancher de l'oreillette droite renferment des cellules cardiaques indifférenciées et spécialisées (figure 4) au niveau du nœud sinusal (KEITH et FLACK) et du nœud sino-auriculaire ou septal (ASCHOFF-TAWARA). Ce sont des cellules non contractiles qui ont conservé un caractère embryonnaire. Leur membrane se dépolarise spontanément et de manière rythmique pour induire un influx propagé, responsable de l'excitation de tout le muscle cardiaque. Il y a également le faisceau de His et le réseau de fibres de Purkinje qui ont une structure de fibre de conduction et forment par conséquent, le système conducteur de l'influx exciteur.

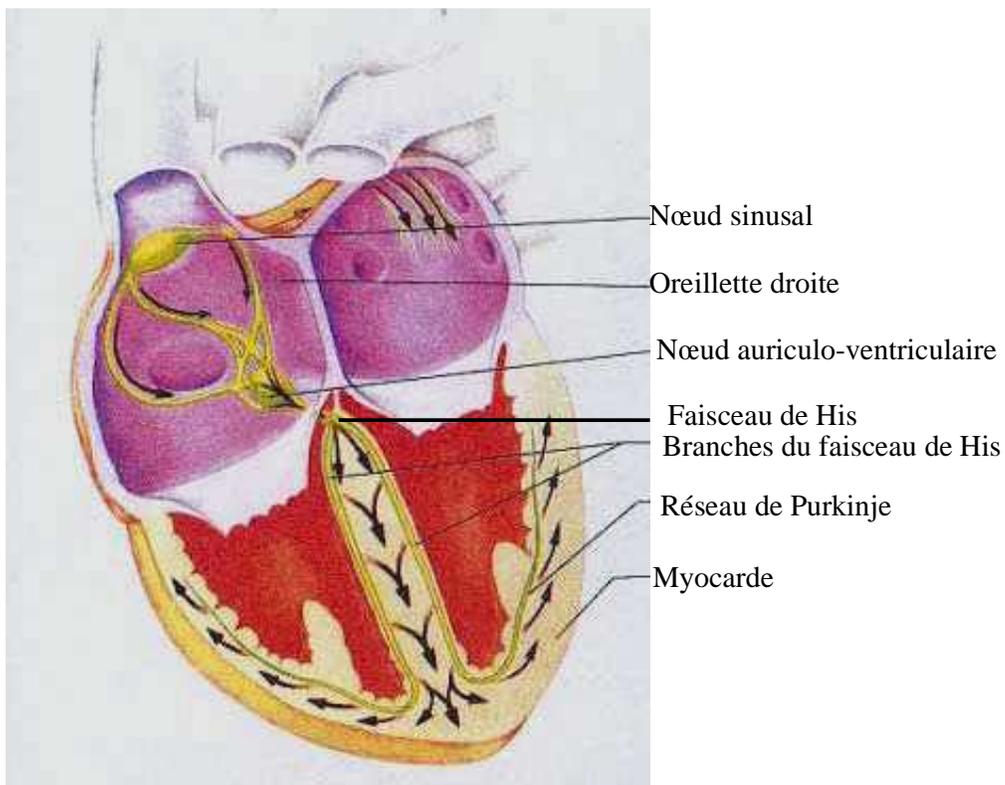
Alors que l'influx issu du tissu nodal stimule directement les cellules des myocardes auriculaires (droit et gauche) grâce au système de jonction serrée, c'est par l'intermédiaire des fibres de Purkinje que les cellules des myocardes ventriculaires sont excitées par le passage du potentiel d'action propagé jusque dans la profondeur de la masse du muscle myocardique et ceci, de cellule à cellule. Le système parasympathique innerve essentiellement les cellules du nœud sinusal. Elles sont donc directement influencées par l'action du nerf parasympathique. De même, toutes les substances parasympathomimétiques qui influencent le fonctionnement cardiaque interagissent essentiellement sur les cellules sinusales.

4- Origine et mécanisme de la contraction cardiaque

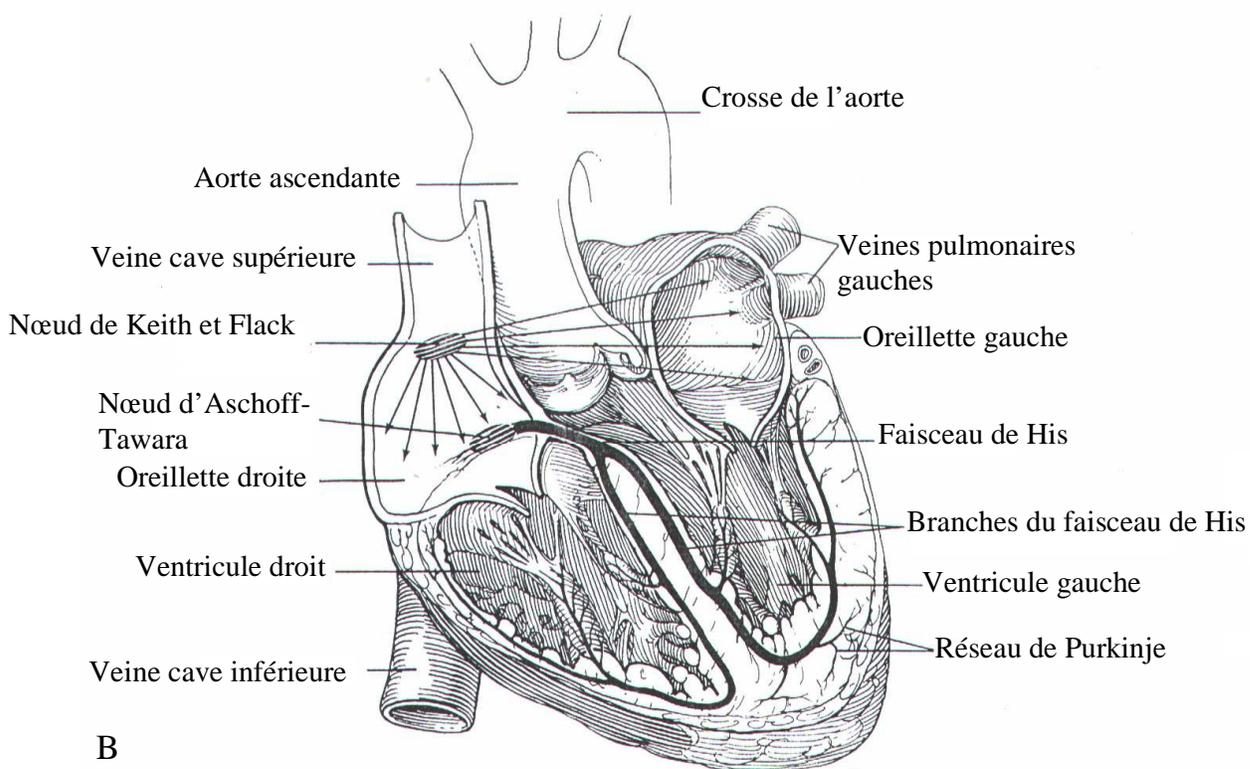
4-1 Evènements mécaniques de la révolution cardiaque.

L'unique fonction du cœur est de propulser le sang pour irriguer les différents tissus et organes. Son rôle de pompe passe par la contraction du myocarde, propriété fondamentale du muscle cardiaque. Cette activité contractile s'exerce de manière répétitive selon une périodicité qui passe par une phase de contraction et une phase de relâchement. Ainsi, lors du fonctionnement du cœur, la contraction simultanée des oreillettes est suivie de celle des ventricules selon une révolution ou cycle cardiaque. Au cours du cycle, les oreillettes se contractent d'abord, suivi rapidement par la contraction des ventricules. La systole est le nom donné à la période de contraction; la diastole étant la période de relâchement.

A la fin de la diastole, les oreillettes et les ventricules sont en état de relâchement. La pression dans l'oreillette est très largement supérieure à celle dans le ventricule (parce que le sang se déverse des veines pulmonaires dans l'oreillette gauche et des veines caves dans l'oreillette droite).



A



B

Figure 4 : Système de conduction du cœur

A : Chez le Rat

B : Chez l'Homme (TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988)

Par conséquent, les valvules auriculo-ventriculaires sont ouvertes et le sang passe des oreillettes dans les ventricules (GANONG, 1977; ROBERT et VINCENT 1995; VANDER *et al.*, 1995).

Il est important de noter que le ventricule reçoit le sang de l'oreillette tout au long de la diastole et pas seulement au moment où l'oreillette se contracte. En effet, 80% environ du remplissage ventriculaire se fait pendant la diastole. A la fin de la diastole, l'oreillette se contracte et un petit volume de sang s'ajoute à celui déjà en place dans le ventricule. La quantité de sang contenue dans le ventricule à la fin de la diastole (juste avant la systole ventriculaire) constitue le volume télédiastolique.

Lors de la systole ventriculaire, le ventricule se contracte et une pression s'exerce sur le sang qu'il contient. Toutes les valvules sont fermées en ce moment là et il n'y a pas d'éjection de sang. Cette phase initiale de la systole est appelée contraction ventriculaire isovolumétrique, car le volume ventriculaire reste constant. Cette phase brève, prend fin lorsque la pression intraventriculaire atteint une valeur suffisante permettant l'ouverture des valvules artérielles ou sigmoïdes. Il se produit alors l'éjection systolique qui envoie le sang dans l'aorte (pour le ventricule gauche) et dans l'artère pulmonaire (pour le ventricule droit). A la fin de la systole, le ventricule ne se vide pas complètement ; la quantité de sang restant après l'éjection est appelée volume télésystolique (EBASHI et ENDO, 1968 ; TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988 ; GANONG, 1977; VANDER *et al.*, 1995).

Par ailleurs, à la fin de la contraction, le myocarde ventriculaire se relâche rapidement ; ce qui déclenche d'emblée la fermeture des valvules sigmoïdes. La pression ventriculaire est encore supérieure à la pression auriculaire de sorte que les valvules auriculo-ventriculaires demeurent fermées. Cette phase, du début de la diastole, correspond à la relaxation isométrique ventriculaire. Elle se termine quand la pression ventriculaire chute en dessous de la pression auriculaire. Les valvules auriculo-ventriculaires s'ouvrent alors et le remplissage ventriculaire commence.

4-2 Origine de l'excitation de la fibre cardiaque

Les cellules autorythmiques du tissu nodal (figure 4) se dépolarisent de façon autonome et spontanée à des rythmes différents. Mais le rythme de dépolarisation des cellules du nœud sinusal est plus rapide que celui du nœud sino-auriculaire. Le nœud sinusal qui est le générateur de l'influx excitateur du cœur est dit pacemaker. L'onde d'excitation envahit progressivement toutes les cellules myocardiques banales de l'oreillette droite en se propageant de cellule en cellule par l'intermédiaire des tight-junctions. C'est ainsi que l'influx issu du nœud sinusal est conduit rapidement à l'oreillette gauche entraînant ainsi la contraction simultanée des deux oreillettes.

Du nœud sinusal, l'onde de dépolarisation atteint, par les fibres myocardiques banales, le nœud auriculo-ventriculaire situé à la base l'oreillette droite, à proximité de la paroi séparant les

ventricules (septum ventriculaire). Il constitue le seul relais de la dépolarisation des oreillettes vers celle des ventricules car le septum auriculo-ventriculaire ne conduit pas l'influx électrique (EBASHI et ENDO, 1968 ; GANONG, 1977; TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; VANDER *et al.*, 1995; POCHMALICKI, 2004).

La propagation des potentiels d'action à travers le nœud auriculo-ventriculaire ou nœud septal, est retardée, en raison des propriétés électriques de ses cellules, d'environ 0,1s. Ce délai permet aux oreillettes de se contracter complètement et de vider leur contenu dans les ventricules avant l'apparition de l'excitation et de la contraction ventriculaires (GANONG, 1977; VANDER *et al.*, 1995; POCHMALICKI, 2004).

A partir du nœud septal l'onde d'excitation pénètre dans la cloison inter-ventriculaire par les fibres du faisceau de His. Puis, par l'intermédiaire des branches du faisceau de His et du réseau de Purkinje, l'onde d'excitation arrive à de nombreuses fibres myocardiques puis s'étend de cellule en cellule à tout le myocarde ventriculaire gauche et droit assurant ainsi simultanément la contraction des deux ventricules (GANONG, 1977; TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; VANDER *et al.*, 1995; POCHMALICKI, 2004). Il est donc aisé de comprendre que les troubles de conduction proviennent en général du dysfonctionnement de ces mécanismes de transmission de l'influx exciteur

4-3 Mécanismes intimes de la contraction de la fibre myocardique

Le rôle de la cellule musculaire cardiaque ou du cardiomyocyte provient de son aptitude à se contracter spontanément de manière rythmique et ceci en harmonie avec les autres cellules. Si sur le plan du mécanisme de stimulation il existe des différences structurales et fonctionnelles entre la fibre musculaire squelettique et la fibre cardiaque, par exemple, dans la mesure où l'excitation normale de la fibre myocardique est indépendante du système nerveux, il faut rappeler que les éléments de base qui participent au phénomène de la contraction sont essentiellement les mêmes. Ce sont les myofilaments contractiles d'actine (filaments fins) organisés en bandes I et de myosine (filaments épais) organisés en bandes A. Entre deux stries Z, l'organisation de ces myofibrilles constitue le sarcomère. Autour de ces structures, sont disposés des mitochondries et des grains de glycogène qui sont les éléments énergétiques. L'Adénosine triphosphate (ATP) est nécessaire à la contraction et à la relaxation de la fibre musculaire cardiaque. Aussi, pour amorcer et maintenir l'activité contractile, les molécules de l'ATP doivent être fournies par le métabolisme cellulaire au niveau de la formation de l'actomyosine aussi rapidement qu'elles sont dégradées par le processus contractile. L'ion calcium est indispensable pour la formation de l'actomyosine et l'induction du processus de l'activation-contraction, suite à la dépolarisation du sarcolemme (SAVINEAU, 2007).

L'importance du flux de ce cation (Ca^{2+}) à travers la membrane ou sarcolemme est donc capitale pour l'activité mécanique de la fibre cardiaque.

C – Organisation et structure du système vasculaire

Chez les organismes pluricellulaires, l'objectif principal de l'organisation du système vasculaire est la distribution des nutriments et de l'oxygène contenu dans le sang. Le circuit de distribution débute au sortir de l'aorte, depuis le ventricule gauche. Dans la circulation pulmonaire, le sang, chargé de CO_2 , est transporté vers les poumons pour son épuration. Le sang propulsé dans les vaisseaux de distribution est recueilli au niveau du cœur par des vaisseaux de récupération appelés veines. Le premier groupe de vaisseaux (les artères), transporte le sang du cœur vers les tissus et dans le réseau pulmonaire. Ces vaisseaux sont ramifiés depuis l'aorte, ou des artères pulmonaires, en artères, artérioles et capillaires. Le second groupe de vaisseaux, le réseau veineux, ramène le sang au cœur (TORTORA et ANAGNOSTAKOS, 1988; FRAYON *et al.*, 2005). Le réseau veineux part des capillaires pour donner des veinules, des veines et des grosses veines (veines portes supérieur et inférieur). Ainsi, le sang circule dans un système vasculaire constitué en réseau qui commence et se termine au cœur.

Du point de vue structural, trois types de vaisseaux sanguins composent le système vasculaire ; les artères avec l'aorte, les capillaires et les veines. Il faut noter que les artérioles et les veinules possèdent respectivement et pour l'essentiel, la même structure que les artères et les veines. Le réseau artériel est composé des artères et des artérioles, et le réseau veineux, des veinules et des veines. Le sang circule dans le réseau artériel sous haute pression sous la phase active du cycle cardiaque. Il y développe un phénomène de tension.

1- Organisation et structure des artères

Les artères transportent le sang riche en oxygène du cœur vers les tissus et les organes, tels que le cerveau, le cœur, les reins, le foie, etc. Comme elles transportent le sang chargé d'oxygène, donc de l'oxyhémoglobine, elles apparaissent rouges. Suite à la systole ventriculaire, le sang circule dans les artères sous forte tension; c'est pourquoi leurs parois sont à la fois épaisses et flexibles afin de les protéger contre d'éventuels dommages causés par une pression trop élevée. Histologiquement, les artères sont constituées de tuniques ou couches concentriques distinctes qui sont, de l'intérieur (la lumière) vers l'extérieur du vaisseau, l'intima, la média et l'adventice.

1-1 Intima

L'intima est principalement composée d'un revêtement d'endothélium (épithélium pavimenteux simple), en contact direct avec le sang et une fine couche de tissu conjonctif plus externe.

1-2 Média

La média est une tunique intermédiaire ou moyenne, habituellement plus épaisse. Elle est formée de fibres élastiques et de fibres musculaires lisses. Du point de vue physiologique, c'est la tunique la plus importante car c'est elle qui permet la dilatation ou la constriction des artères jouant ainsi sur le diamètre des vaisseaux.

1-3 Adventice ou externa,

L'adventice ou l'externa est la tunique la plus externe. Elle est faite principalement de fibres élastiques et de fibres conjonctives. Elle contient des éléments nerveux (fibres et cellules nerveuses) qui commandent les fibres musculaires lisses de la média.

La prédominance de chacune de ces tuniques peut être grande, petite ou réduite à une simple monocouche cellulaire et déterminer le rôle de l'artère dans le circuit sanguin.

De sorte que leur organisation et leur importance permettent de distinguer les artères élastiques, les artères musculaires, les artérioles et les capillaires.

- **Les artères élastiques** sont en général de gros calibre (aorte, artères coronaires, troncs brachio-céphaliques, artères sous-clavières, artères pulmonaires) et constituent le réseau de conduction de transmission du sang et de la conservation de la pression impulsée depuis le ventricule gauche. Leur intima est assez épaisse avec une couche conjonctive contenant des cellules musculaires lisses dites myointimales. La média est épaisse de plusieurs couches de lames élastiques avec du collagène élastique et de cellules musculaires lisses. L'adventice relativement mince est riche en fibres élastiques. Le sang dans l'aorte est sous haute pression avec la fermeture des valvules sigmoïdes. Il perfuse en ce moment les artères coronaires dont l'entrée se trouve juste au pied de ces valvules.

- **Les artères musculaires**, de moyen calibre, sont des ramifications des artères précédentes. Ce sont par exemple les artères radiales, fémorales, tibiales, etc. Elles constituent les vaisseaux de distribution. Leur intima est mince et la media est plus ou moins épaisse selon le calibre. Elle révèle des cellules musculaires en couches circulaires qui peuvent réduire le diamètre luminal du vaisseau

et des cellules musculaires en association avec des fibres élastiques et de collagène appelées myocytes de tension et qui assurent le niveau de tension du vaisseau. L'adventice est épaisse et essentiellement constituée de faisceaux de fibres de collagène et de fibres élastiques.

- **Les artérioles** sont caractérisées par une media dont l'épaisseur varie d'une à trois couches de cellules musculaires lisses en fonction du calibre. Ces cellules musculaires permettent à ces vaisseaux de jouer un rôle fondamental de vasomotricité et de régulation du lit capillaire.

En somme, la contraction des cellules musculaires au niveau des artères et artérioles, agit directement sur la variation des conditions de tension artérielle (pression artérielle et tension de base).

Les substances ou mécanismes qui activent ou influencent l'action des fibres nerveuses du système neuro-végétatif, participent aux modifications du comportement de ces vaisseaux et donc de la pression artérielle par l'intermédiaire de la variation du diamètre des artères.

Par ailleurs, à travers les deux dernières tuniques, existe un réseau de fibres de collagène. Ces fibres résistent beaucoup plus à l'étirement que les fibres élastiques (SOLOMON et DAVIS, 1981).

2- Organisation et structure des veines

Ce sont les vaisseaux qui ramènent le sang depuis les organes jusqu'au cœur. Leur structure est comparable à celle des artères puisqu'elles comportent aussi trois (3) tuniques :

- Une tunique interne ou intima également de structure endothéliale conjonctivo-élastique. Dans certaines veines, notamment au niveau des membres inférieurs, l'intima forme, dans la lumière des veines, des replis appelés valvules anti-reflux. Ces valvules obligent le sang veineux à circuler en sens unique. L'intima se termine par une couche externe, fibreuse.

- Une tunique moyenne et une tunique externe, mais beaucoup plus minces que celles des artères. De sorte que les veines sont flasques et présentant ainsi, une contractilité très limitée.

3- Organisation et structure des capillaires

Les capillaires sont des vaisseaux microscopiques intermédiaires entre les artères et les veines, reliant ces deux systèmes, et grâce auxquels le sang parvient au contact direct de toutes les cellules de l'organisme. Les capillaires forment un réseau fortement anastomosé dont l'abondance dépend des besoins fonctionnels des tissus. Trois sortes de capillaires sont à retenir selon les tissus ;

les capillaires continus, les capillaires fenêtrés et les capillaires discontinus ou sinusoïdes. Les premiers sont au niveau des muscles dont le cœur, du tube digestif et des poumons. Ils sont entourés de péricytes cellules endothéliales qui possèdent dans leur cytoplasme des protéines contractiles impliquant une fonction de contractilité.

Ce sont les vaisseaux ultimes du réseau vasculaire de distribution. Ces capillaires sont de petit calibre (environ 7 μm). Ils présentent une paroi très mince et sont toujours anastomosés entre eux, c'est-à-dire enchevêtrés. C'est à ce niveau que les échanges s'opèrent à travers la paroi qui se comporte comme la membrane cellulaire, entre les cellules et le sang. Le transfert de substances à travers la paroi capillaire, se déroule selon la loi de STARLING, c'est-à-dire le rapport entre le développement de la pression hydrostatique (côté artérielle du capillaire) et celui de la pression osmotique (ou oncotique) qui est permanente. Mais d'autres mécanismes de transferts s'opèrent également au niveau de cette paroi. Ainsi, tous les nutriments, les gaz (O_2 et CO_2), et toute substance ayant une activité cellulaire et qui sont transportés par le sang, passent-ils par cette paroi capillaire.

4- Organisation du système vasculaire cardiaque

Le système vasculaire cardiaque est composé d'artères et de veines comme dans tout muscle de l'organisme. Les vaisseaux qui apportent le sang aux tissus cardiaques sont les artères coronaires. Elles partent de deux ramifications gauche et droite de l'aorte, dans la partie ascendante de la crosse aortique. En fait, elles naissent de l'aorte en regard des valvules sigmoïdes. Elles encerclent ensuite le cœur et reposent en sa surface comme une couronne. D'où le nom de coronaire attribué à ce type de vaisseaux. Les artères coronaires sont divisées en deux systèmes. Le système coronaire gauche apporte le sang principalement au côté gauche du cœur grâce à ses ramifications dans la masse cardiaque. De même, le système de l'artère coronaire droite apporte le sang principalement au côté droit à travers ses ramifications. Le sang oxygéné arrive aux deux systèmes artériels coronariens à partir de ramifications de l'aorte.

Suite aux artères coronaires, les veines coronaires ne fonctionnent que dans le cœur. Elles transportent le sang pauvre en oxygène à partir du muscle cardiaque, non pas de l'intérieur des cavités cardiaques mais à partir des tissus de leurs parois. Les artères coronaires, se subdivisent en artérioles et en capillaires pour fournir aux cellules cardiaques les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur fonctionnement. Sur le plan structural, elles présentent les mêmes caractéristiques histologiques que les artères décrites ci-dessus, sauf que les capillaires sont organisés selon le mode terminal.

Les veines cardiaques proviennent des veinules qui font suite aux capillaires. Ces veinules comme dans les dispositions générales, se rassemblent en veines qui débouchent dans l'orifice du sinus coronaire au niveau de l'oreillette droite ou le sang oxygéné est pris en compte dans le système de circulation pulmonaire.

Comme particularités fonctionnelles de la circulation coronaire, on note un taux particulièrement élevé de l'oxygène (80 %) au regard du sang veineux qui est par ailleurs le plus « dessaturé » de l'organisme. Lors de la circulation du sang coronaire, le débit dépend des contractions cardiaques. En effet, il est réduit voir interrompu pendant la systole ventriculaire. De sorte que la perfusion coronaire ne s'effectue essentiellement que pendant la diastole ventriculaire. C'est ainsi par exemple, qu'en cas de tachycardie ventriculaire, l'accélération de la fréquence cardiaque s'effectuant au dépend de la diastole ventriculaire, la perfusion coronaire s'en trouve réduite (CATALA *et al.*, 2007).

D - Pression artérielle

1- Définition et mesure de la pression artérielle

1-1 Définition

L'appareil circulatoire est, pour l'ensemble de l'organisme, le système de distribution de nombreuses substances (nutriments provenant de la digestion, oxygène provenant de l'appareil respiratoire, hormones, etc.) et le système de drainage des déchets. Ces fonctions sont assurées grâce à la circulation sous pression du sang. Cette pression qu'exerce le flux sanguin sur la paroi des artères est appelée "tension" artérielle (notion biologique) ou pression artérielle (notion physique).

Les artères en retour opposent une résistance à l'écoulement du sang. En effet selon la loi de GREEN, la pression artérielle est fonction, du débit cardiaque (donc de l'activité de la pompe cardiaque) et de la résistance vasculaire (donc du diamètre des vaisseaux).

$$PA = \text{Débit cardiaque} \times \text{Résistance vasculaire (SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 2000)}.$$

L'activité de la pompe cardiaque étant rythmique, la pression artérielle variera en fonction du cycle cardiaque, la pression maximale correspondant à la systole cardiaque et la pression minimale à la diastole.

Le débit cardiaque Q est en fait le produit du volume de sang éjecté à chaque systole ou volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque.

Dans la relation précédente, une variation de l'un des deux paramètres induit une variation de la pression artérielle.

Le débit cardiaque Q sera fonction, simultanément de la pression différentielle, du rayon de l'artère et la viscosité du sang.

L'expression du débit selon la loi de Poiseuille (BOCCALON, 1995) est donc la suivante :

$$Q = \frac{\Pi \cdot \Delta P r^4}{8 \cdot L \cdot \eta}$$

Dans cette équation

- ΔP : pression différentielle ($P_1 - P_2$)
- r : rayon de l'artère
- L : longueur des vaisseaux.
- η : viscosité du sang
- Π : 3,14

Ces formules indiquent que la pression artérielle est tributaire de la force contractile du cœur, de la résistance des vaisseaux à l'écoulement du sang, c'est-à-dire leur capacité de distension et de la viscosité du sang. En physiologie, la viscosité du sang et la longueur des vaisseaux étant considérées, en un temps donné, comme des paramètres constants, les variables seront donc la pression différentielle et le rayon des vaisseaux liés au fonctionnement des tissus contractiles concernés.

1-2 Mesure

1-2-1 Mesure directe de Ludwig

Un manomètre à mercure, en relation avec une sonde manométrique introduite par cathétérisme dans une artère, mesure la pression du sang en centimètres de mercure ou cmHg. La pression artérielle oscille constamment entre deux valeurs directement liées aux moments du cycle cardiaque :

- Une valeur maximale, qui correspond à la poussée du sang au maximum de la contraction des ventricules (ou systole), appelée pression maximale ou systolique (PS);

- Une valeur minimale, qui représente la pression du sang dans l'artère pendant le relâchement cardiaque (ou diastole), appelée pression minimale ou diastolique (PD).

1-2-2 Mesure indirecte

Elle est utilisée en clinique chez l'Homme. Elle se fait au niveau de l'artère humérale à l'aide d'un appareil (tensiomètre) qui comporte selon GIRED *et al.* (1998):

- Un manomètre. Il en existe deux types, le manomètre à colonne de mercure (précis à 2 mmHg près) et le manomètre anéroïde (précis à 5 mmHg);
- Un brassard adapté au bras du patient, bien centré sur l'artère humérale, 3 cm au dessus du coude.
- Un stéthoscope, positionné sur l'artère humérale, ne touchant pas le brassard, ni les tubulures.

La mesure se fait chez un patient au repos depuis plus de cinq (5) minutes en position assise ou couchée, le bras nu. Après avoir gonflé le brassard du tensiomètre jusqu'à 30 mmHg au dessus du point de disparition du pouls radial (PS), on dégonfle celui-ci lentement pour obtenir une baisse de 2 à 3 mmHg par seconde. La pression artérielle systolique (PAS) correspond à la perception du premier bruit de Korotkoff et la pression artérielle diastolique (PAD) à la disparition des bruits. La mesure est répétée à deux reprises à 2 minutes d'intervalle en dégonflant totalement le brassard entre les mesures. Elle est effectuée systématiquement au niveau des deux bras lors de la première consultation puis à un seul bras.

La mesure de la pression artérielle permet de poser un diagnostic positif de l'hypertension artérielle dont la définition est fondée sur des valeurs chiffrées de la PAS et de la PAD obtenues.

Ainsi, l'hypertension artérielle se définit par une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg (OMS-ISH ou GUIDELINES SUBCOMMITTEE, 1999). Cependant, la publication au plan international de nouvelles recommandations selon le J N C VII (2003) a modifié les définitions et les seuils d'intervention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle (Tableau I).

2- Régulation de la pression artérielle

En dépit des très nombreuses modifications dans les besoins des organes, les variations de la pression artérielle restent brèves et limitées; cette relative stabilité ou homéostasie est la conséquence d'une régulation qui est assurée par deux principaux types de mécanismes à savoir une régulation nerveuse et une régulation hormonale.

Tableau I : Classification de la pression artérielle chez l'adulte selon le J N C VII (2003)

Type	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Normal	< 120	et	< 80
PréHTA	120-139	ou	80-89
HTA stade 1	140-159	ou	90-99
HTA stade 2	≥ 160	ou	≥ 100

2- 1 Régulation nerveuse

C'est un système de régulation de la pression artérielle qui a la particularité d'être prompt, précis et fugace et qui passe par le système nerveux autonome (parasymphatique et orthosymphatique).

Il s'agit d'une régulation réflexe qui fait intervenir l'acétylcholine (ACh) et l'adrénaline (l'ADr) ou la noradrénaline (N-ADr), neuromédiateurs qui agissent à la fois sur les muscles cardiaques et vasculaires.

Elle comporte :

- des voies afférentes représentées par les nerfs de Héring et de Cyon qui prennent naissance respectivement au niveau du sinus carotidien et de la crosse aortique (ROBERT et VINCENT, 1995; LANTELME, 2007).
- Des centres de contrôle cardio-vasculaires situés dans le bulbe rachidien.
- des voies efférentes de deux types : les fibres parasymphatiques et les fibres orthosymphatiques.
- des récepteurs sensoriels très sensibles aux variations de la pression artérielle appelés barorécepteurs artériels qui sont situés dans les sinus carotidiens et la crosse aortique. Ils réagissent aux variations de la pression artérielle pour stimuler ou inhiber la décharge sympathique ou parasymphatique.

Le mécanisme de la régulation est le suivant :

Une élévation de la pression artérielle stimule les barorécepteurs sinocarotidiens et aortiques. Il s'ensuit la naissance d'influx nerveux afférents qui sont transmis au bulbe rachidien (stimulation du centre cardiomodérateur) par les nerfs de Héring et de Ludwig – Cyon. Des influx nerveux efférents atteignent le muscle cardiaque par les fibres motrices du nerf pneumogastrique (ou nerf X) qui libèrent de l'ACh. Celui-ci induit une diminution de la force contractile et de la fréquence de l'activité cardiaque ayant pour conséquence une baisse du débit cardiaque et donc de la pression artérielle

Les influx provenant des barorécepteurs atteignent aussi les centres hypothalamiques et bulbaires qui contrôlent le diamètre des vaisseaux sanguins. Des influx nerveux efférents cheminent le long des fibres du nerf orthosymphatique et déclenchent une vasodilatation des vaisseaux et donc une baisse de la pression artérielle.

Lorsque la pression artérielle baisse, les barorécepteurs restent silencieux. Les influx centripètes qui parviennent au bulbe rachidien inhibent le centre cardiomodérateur et excitent le centre cardioaccélérateur. Des influx nerveux efférents atteignent le muscle cardiaque par l'intermédiaire des fibres orthosymphatiques qui y libèrent de la Nor-Adrénaline. Celle-ci augmente la force contractile et la fréquence de l'activité cardiaque, provoque une vasoconstriction des vaisseaux et

donc une augmentation de la pression artérielle. L'adrénaline, hormone sécrétée par la médullosurrénale a les mêmes effets que la Nor-Adrénaline.

Les barorécepteurs déclenchent donc deux actions synergiques, l'une sur le cœur, l'autre sur la résistance vasculaire. Ils participent ainsi à la régulation de la pression artérielle autour d'une valeur moyenne tout en maintenant la circulation cérébrale à un niveau compatible avec la survie des cellules nerveuses.

Toutefois, ce système de régulation, bien que puissant et efficace pour corriger les déséquilibres brusques et ponctuels, est peu efficace en ce qui concerne le maintien de la pression artérielle moyenne dans les situations chroniques (à long terme). En effet, une adaptation des barorécepteurs à l'élévation persistante de la pression artérielle (phénomène de resetting des barorécepteurs) leur fait perdre leur sensibilité et limite ainsi l'influence du système nerveux dans le maintien de la pression artérielle (LANTELME, 2007). Dans ces conditions, un mécanisme hormonal plus complexe, venant ainsi en relais à la régulation réflexe, se met place (CHEVALET et RICHARD, 1994; GUENARD, 1996 ; LANTELME, 2007).

2-2 Régulation hormonale

Le rein est l'effecteur principal de cette régulation qui implique un système enzymatique et des hormones dont l'action influence surtout le tonus vasculaire et le volume sanguin ou volémie.

2-2-1 Système Rénine – Angiotensine - Aldostérone (SRAA)

Ce système joue un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle en agissant sur la vasomotricité des vaisseaux par l'angiotensine II et sur la volémie pour l'aldostérone.

L'activation de ce système commence au niveau des cellules musculaires juxtaglomérulaires rénales par la sécrétion d'une enzyme, la rénine. Cette sécrétion est régulée par un système barosensible, répondant aux variations de la pression de la perfusion rénale et par un système chémosensible répondant aux variations de la teneur en sodium surtout du fluide tubulaire distal. Elle est également renforcée par les catécholamines (WAEBER et BRUNNER, 1995).

La rénine initialise ensuite une série de réactions biochimiques transformant un précurseur inactif d'origine hépatique, l'angiotensinogène, en une protéine active, l'angiotensine II (WAEBER et BRUNNER, 1995; IZZO et CASE, 1995; GUENARD, 1996; SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 2000); en conséquence elle joue un rôle primordial dans le niveau d'activité du système.

Les effets physiologiques de l'angiotensine II sont nombreux. En effet, l'angiotensine II est l'un des plus puissants vasoconstricteurs de l'organisme (SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 2000); en agissant directement sur la mobilisation du calcium intracellulaire au niveau du muscle vasculaire, elle augmente la pression artérielle.

Elle potentialise l'activité du système nerveux sympathique et augmente ainsi la libération des catécholamines qui eux-mêmes stimulent la sécrétion de rénine (WAEBER et BRUNNER, 1995 ; SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 2000).

L'angiotensine II stimule également la sécrétion de l'aldostérone par les corticosurrénales (WAEBER et BRUNNER, 1995 ; SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 2000). Cette minéralocorticoïde favorise la réabsorption tubulaire distale du sodium et, par voie de conséquence, elle entraîne un accroissement de la volémie, donc une élévation de la pression artérielle (GUENARD, 1996 ; SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 2000).

2-2-2 Hormone anti-diurétique (ADH)

L'ADH est une neurohormone sécrétée par les neurones hypothalamiques et déversée dans le sang au niveau de la posthypophyse.

L'ADH augmente la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur du néphron et accroît ainsi la volémie donc la pression artérielle ; c'est pourquoi on la nomme aussi vasopressine (GUEDON, 1987).

L'ADH est sensible aux variations de la volémie et à l'augmentation de l'osmolarité.

L'ADH possède également des propriétés vasoconstrictrices qui lui permettent d'agir directement sur la pression artérielle.

2-2-3 Catécholamines

Les catécholamines libérés par le système nerveux sympathique (noradrénaline) et dans certaines circonstances par la médullosurrénale (adrénaline) sont de puissants vasoconstricteurs.

Elles interviennent surtout dans le stress (GUENARD, 1996).

2-2-4 Facteur atrial natriurétique (ANF)

L'ANF est une hormone peptidique produit par les oreillettes

En stimulant la natriurèse et donc la diurèse, l'ANF abaisse la volémie et produit ainsi une vasodilatation généralisée.

Elle a une action inhibitrice sur le SRAA par la diminution de la sécrétion de la rénine (JEUNE, 1991).

2-2-5 Prostaglandines

Les prostaglandines et en particulier la prostacycline (PGI_2) produite par les cellules endothéliales induit une relaxation du muscle lisse vasculaire à l'origine de son action hypotensive (BERDEAUX, 1995 ; ANTONY, 1998).

Elles sont natriurétiques et diurétiques.

2-2-6 Endothéline

L'endothéline est actuellement considérée comme le peptide endogène doué du plus puissant effet vasoconstricteur connu ; environ dix fois plus que l'angiotensine II ou la vasopressine (YANAGISAWA *et al.*, 1988 ; LOTERSZTAJN, 1993, D'ORLEANS-JUSTE *et al.*, 1996 ; GUENARD, 1996 ; SCHIFFRIN, 1996 ; ANTONY, 1998 ; THERRIEN, 2005). Son effet vasoconstricteur est dépendant de l'augmentation de l'influx de calcium au travers des canaux calciques voltage-dépendants (DUEYMES, 1992).

2-2-7 Facteur de relaxation endothélium- dépendant (EDRF)

Le facteur de relaxation endothélium- dépendant (EDRF), actuellement identifié comme le monoxyde d'azote (NO) est un vasodilatateur (FURCHGOTT et ZWADZKI, 1980 ; PALMER *et al.*, 1987 ; SHULTZ et RAIJ, 1989 ; MONCADA *et al.*, 1991 ; DUEYMES, 1992 ; TADDEI *et al.*, 1993 ; BERDEAUX, 1995). L'EDRF et l'endothéline sont les facteurs endothéliaux de la régulation de la pression artérielle.

Ainsi, il ressort que, la régulation de la pression artérielle est la résultante de l'évolution de nombreux facteurs physiologiques. Elle est assurée, à la fois, par le système nerveux autonome, le système rénine-angiotensine-aldostérone et en particulier, les caractéristiques de la musculature lisse vasculaire. Les agents pharmacologiques et pharmacodynamiques agissent donc soit au niveau des caractéristiques cardiaques, soit directement sur les vaisseaux, ou encore sur les deux à la fois, voire sur le SRAA.

E- Effets physiologiques des β -bloquants et des anti-calciques

1- Physiologie des récepteurs β -adrénergiques et effets des β -bloquants

1-1 Physiologie des récepteurs β -adrénergiques

Selon LANDS *et al.* (1976a et 1967b), il existe deux sous-types de récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques. Des récepteurs β_3 , impliqués dans le métabolisme lipidique ont été plus récemment identifiés.

Les trois (3) types de récepteurs coexistent dans la plupart des tissus, avec une prédominance de l'un ou l'autre, avec cependant des différences de densité relative selon l'organe mais aussi en fonction des individus, de l'espèce, de l'âge, des maladies et des traitements reçus (JAILLON *et al.*, 1988).

Les récepteurs β_1 prédominent dans le tissu cardiaque et dans l'appareil juxtaglomérulaire rénal.

Les récepteurs β_2 se trouvent en majorité dans les fibres musculaires lisses (vaisseaux, bronches, utérus, intestin), les muscles striés squelettiques et les cellules sanguines.

Les récepteurs β adrénergiques sont des récepteurs à sept passages transmembranaires couplés à l'adénylcyclase par une protéine G.

1-1-1 Récepteurs β adrénergiques myocardiques

Les récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques coexistent physiologiquement au niveau du myocarde avec une prédominance des récepteurs β_1 . La figure (5) résume la séquence de fonctionnement du récepteur (FRESLON, 1992; BERDEAUX et EDOUARD, 1997).

Au niveau de la cellule myocardique, la liaison d'un agoniste adrénergique β_1 à son récepteur spécifique entraîne l'activation d'une protéine G stimulatrice dite G_s . Celle-ci va stimuler à son tour l'adénylcyclase liée à la membrane en présence de GTP et de magnésium (Mg^{2+}).

L'adénylcyclase activée dégrade l'ATP en AMPcyclique (AMP_C). L'augmentation du taux d' AMP_C intracellulaire active une protéine kinase AMP_C dépendante ou kinase A qui phosphoryle le canal calcique lent (L) ou voltage-dépendant (VOC) dont l'ouverture lors du Potentiel d'Action (PA) cardiaque génère un influx calcique qui va participer à la contraction.

Le calcium se fixe sur la troponine C induisant ainsi l'interpénétration des filaments d'actine et de myosine. La quantité de calcium complémentaire pour assurer la contraction est fournie par le calcium du réticulum sarcoplasmique (réserve intracellulaire): l'influx calcique induit également l'ouverture des canaux calciques du réticulum sarcoplasmique ce qui augmente la quantité de

calcium disponible pour la contraction; c'est le mécanisme de "calcium-induced-calcium release" (FABIATO, 1983 et 1985). La force des contractions cardiaques dépend du degré de phosphorylation des canaux calciques. La protéine kinase A accélère le repompage du calcium par le réticulum endoplasmique en phosphorylant le phospholamban (TADA et KATZ, 1982), protéine qui active l'ATPase calcium-dépendante du réticulum sarcoplasmique responsable du repompage calcique; d'où l'accélération de la relaxation de la fibre cardiaque (LOMPRE *et al.*, 1990).

1-1- 2 Récepteurs β -adrénergiques vasculaires

Classiquement, les récepteurs β -adrénergiques vasculaires sont de type β_2 et leur stimulation engendre une vasodilatation (BERDEAUX et EDOUARD, 1997). Les mécanismes régulant la contractilité des muscles lisses vasculaires sont différents de ceux régulant la contractilité cardiaque (FRESLON, 1992).

En effet, la fixation de l'agoniste β -adrénergique sur le récepteur β_2 vasculaire entraîne l'augmentation de l'AMP_C intracellulaire et du calcium cytosolique suite à la phosphorylation des canaux calciques lents ou VOC. Cependant, à la différence du myocarde, le calcium se fixe sur la calmoduline et non sur la troponine C. Le complexe calcium – calmoduline active la phosphorylation de la « myosin light chain kinase » ou (MLCK : Kinase des chaînes légères de la myosine) sous l'action de la protéine kinase A (FRESLON, 1992 ; FRAYON *et al.*, 2005). La MLCK phosphorylée devient inactive (ADELSTEIN et EINSENBERG, 1980 ; FRESLON, 1992 ; TANSEY *et al.*, 1994 ; FRAYON *et al.*, 2005). Il s'en suit une réduction de l'affinité du complexe calcium-calmoduline pour l'ATPase de la myosine.

La phosphorylation de la myosine ne pourra plus se réaliser rendant impossible l'interaction actine-myosine et expliquant ainsi la relaxation musculaire lisse vasculaire ou vasorelaxation.

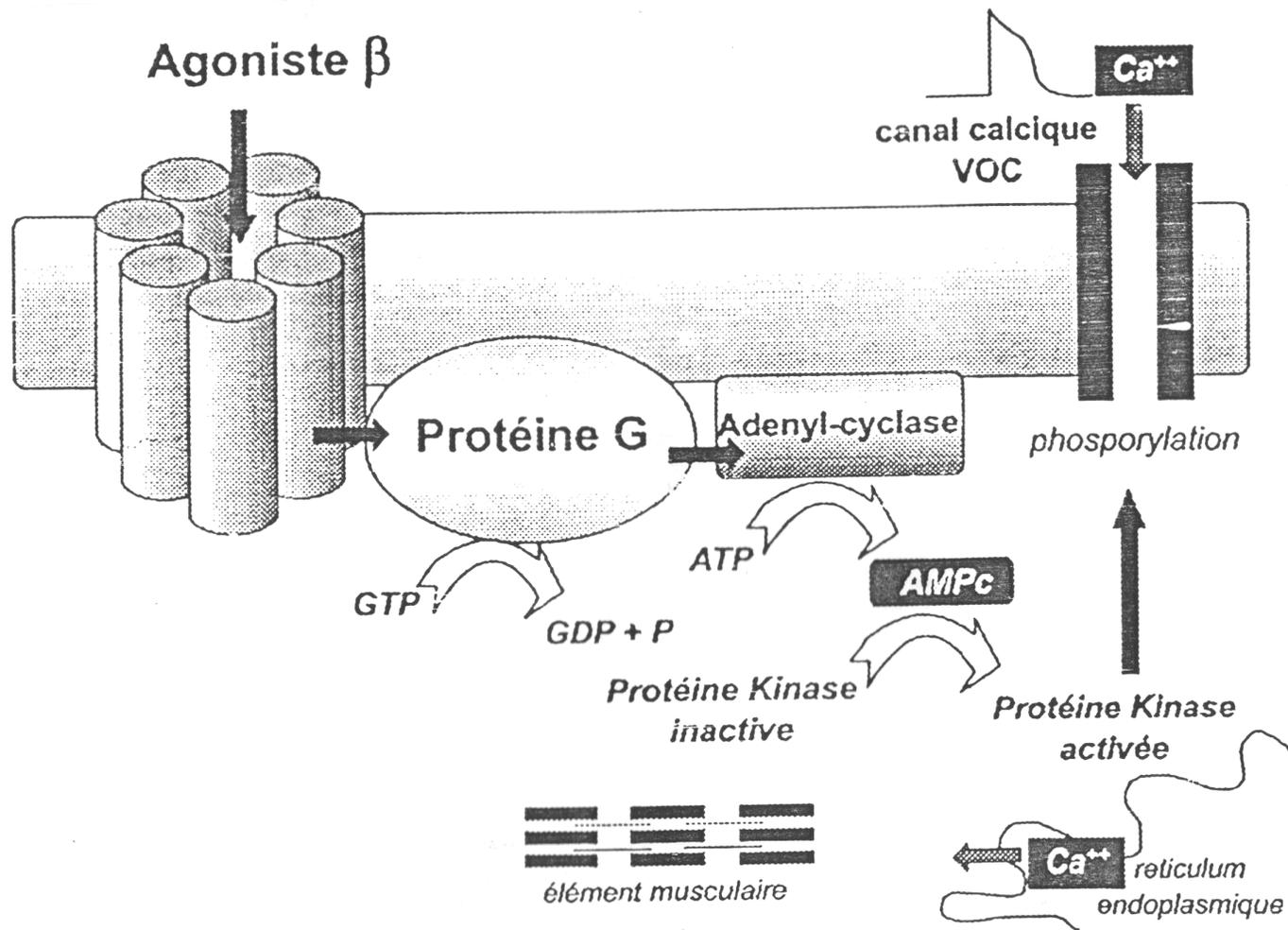


Figure 5 : Mécanisme de la contraction myocardique induite par l'augmentation de l'AMP_c. [http:// www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/pharma/site. fac/poly-site-web.pdf](http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/pharma/site_fac/poly-site-web.pdf). 5-12-06

1-2 Effets des β -bloquants

Les bêtabloquants, ou bêtabloqueurs ou adrénolytiques bêta ou anti-adrénergiques bêta sont des inhibiteurs compétitifs des effets des catécholamines sur les récepteurs β -adrénergiques (GIUDICELLI, 1984; CASTAIGNE, 1988; WITCHITZ, 1994; BROWN, 1995; FATTORUSSO et RITTER, 1995; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998; LÜLLMANN *et al.*, 1998 ; CASTAIGNE, 2000).

Leurs principales indications dans le domaine cardiovasculaire sont : l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronarienne et certains troubles du rythme cardiaque (CASTAIGNE, 1988 ; WITCHITZ, 1994; BROWN, 1995; FATTORUSSO et RITTER, 1995, IZZO et CASE, 1995; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998 ; LÜLLMANN *et al.*, 1998. CASTAIGNE, 2000; MOULIN et COQUEREL, 2002).

1-2-1 Mécanisme d'action

Le pouvoir adrénolytique est la seule propriété commune à tous les bêtabloquants.

Sur le plan physiologique, l'inhibition des adrénoccepteurs provoque une réduction de l'activité de l'adénylcyclase, une diminution de la concentration en AMPc dans la cellule et une réduction de la concentration du calcium cytosolique (WITCHITZ, 1994; GUIMARAES et MOURA, 2001).

1-2-2 Effets cardiovasculaires

Les bêtabloquants ont des effets communs qui sont essentiellement cardiovasculaires.

En effet, ils diminuent la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), la contractilité myocardique (effet inotrope négatif), le débit cardiaque et la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif). Ils s'opposent aux effets proarythmogènes de la stimulation bêta adrénergique (effet bathmotrope négatif) et appartiennent à la classe II des médicaments anti-arythmiques (VAUGHAN- WILLIAMS, 1970 et 1984; BROWN, 1995; MOTTE *et al.*, 1996).

Ils réduisent ainsi le travail cardiaque et la consommation myocardique en oxygène.

Ils diminuent, après une période de latence, l'hypertension artérielle, par des mécanismes complexes, diminution du débit cardiaque, diminution de la contractilité cardiaque entraînant une diminution du volume d'éjection, surtout à l'exercice, d'où la baisse de la pression artérielle systolique, inhibition de la sécrétion de rénine et peut-être une inhibition du tonus sympathique par effet central (WITCHITZ, 1994; BROWN, 1995; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998; MOULIN et COQUEREL, 2002).

Outre les effets communs, les β -bloquants ont des effets particuliers à un certain nombre d'entre eux.

Les β -bloquants sont classés en fonction de l'inhibition plus ou moins sélective des récepteurs β_1 et β_2 . Certains β -bloqueurs inhibent à la fois les récepteurs β_1 et β_2 (β -bloqueurs dits « non sélectifs » type propranolol), d'autres seulement les récepteurs β_1 . Ces derniers sont dits « cardio-sélectif », type aténolol (WITCHITZ, 1994; BROWN, 1995; FATTORUSSO et RITTER, 1995; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998; LÜLLMANN *et al.*, 1998; MOULIN et COQUEREL, 2002).

Certains β -bloquants (pindolol) sont des agonistes partiels et possèdent une activité β -mimétique faible appelée activité sympathomimétique intrinsèque ou ASI, expliquée par la parenté structurale entre catécholamines et β -bloqueurs (WITCHITZ, 1994; FATTORUSSO et RITTER, 1995; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998; LÜLLMANN *et al.*, 1998; MOULIN et COQUEREL, 2002). Ils sont par conséquent moins bradycardisants.

Certains β -bloquants comme le propranolol ont directement ou par l'intermédiaire de leurs métabolites, un effet « stabilisateur de membrane » ou anesthésique local ou quinidine like ou anti-arythmique qui ralentit les échanges ioniques membranaires (WITCHITZ, 1994; FATTORUSSO et RITTER, 1995; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998; LÜLLMANN *et al.*, 1998). Toutefois, aux doses thérapeutiques habituelles, la concentration requise pour cet effet n'est pas atteinte.

Du point de vue des caractéristiques pharmacologiques on distingue :

- Les β -bloqueurs liposolubles comme le propranolol qui franchissent la barrière cérébro-méningée;
- Les β -bloqueurs hydrosolubles comme l'aténolol qui pénètrent peu le cerveau.

2- Effets physiologiques des inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques, anticalciques ou calcium-bloqueurs représentent une classe pharmacologique relativement importante car largement utilisés dans l'hypertension et dans l'insuffisance coronaire (CAMERINI *et al.*, 1980; GUAZZI *et al.*, 1980; ANTONIUS *et al.*, 1981; SAFAR, 1985; IZZO et CASE, 1995; LÜLLMANN *et al.*, 1998; GATTIS et O'CONNOR, 2000; LEGALEREY, 2001; PARTOUCHE, 2001).

Ils ont en commun la propriété de bloquer de façon sélective l'entrée du calcium au travers des canaux calciques lents ou voltage dépendants (canaux de types L) situés dans la membrane plasmique des cellules du myocarde et des cellules musculaires lisses des vaisseaux (ANTONIUS *et al.*, 1981; SLONICK et FRISHMAN, 1989; CARON *et al.*, 1993; LAURENT *et al.*, 1994;

FATTORUSSO et RITTER, 1995 ; TRIGGLE , 1995; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998 ; GIRED *et al.*, 1998 ; LEGALEREY, 2001; MOULIN et COQUEREL, 2002).

Du point de vue de la structure physico-chimique, les inhibiteurs calciques constituent un groupe hétérogène tant sur le plan chimique que pharmacologique et donc thérapeutique (MEYER *et al.*, 1983; BRONNER et FRESLON, 1992; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998).

Les inhibiteurs calciques à effet cardiovasculaire sont classés en fonction de l'effet prédominant vasculaire ou cardiaque. On distingue ainsi trois (3) familles ou groupes chimiques selon le site préférentiel de leur action (SINGH et VAUGHAN-WILLIAMS, 1972; FLECKENSTEIN, 1977; ANTONIUS *et al.*, 1981; GLOSSMANN *et al.*, 1982; FLECKENSTEIN, 1983, MURPHY *et al.*, 1983; SPEDDING, 1985; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998; LEGALEREY, 2001).

- Les dihydropyridines qui ont un tropisme vasculaire prédominant et qui sont donc de puissants vasodilatateurs. Le chef de file est la nifédipine qui est utilisée dans le traitement des hypertensions sévères qui résistent aux traitements habituels (FRISHMAN *et al.*, 1984; WERNER, 1984);
- Les benzothiazépines qui ont un tropisme mixte, à la fois vasculaire et myocardique avec une prédominance de l'action coronaro-dilatatrice sur l'action inotrope négative. Le seul représentant de cette classe est le diltiazem;
- Les phénylalkylamines qui ont un tropisme également mixte, à la fois vasculaire et myocardique avec une prédominance de l'action cardiaque sur l'action artériodilatatrice périphérique. Le seul représentant est le Vérapamil qui est l'inhibiteur calcique ayant l'effet inotrope négatif le plus marqué (MOTTE *et al.*, 1993; FARHI, 1995; FATTORUSSO et RITTER, 1995 ; LEGALEREY, 2001).

2-1- Mécanisme d'action

Le calcium est un messager intracellulaire impliqué dans de nombreux processus tels que l'activation des protéines contractiles cardiaques ou musculaires lisses vasculaires.

La concentration de calcium libre intracellulaire est basse (10^{-7} M), 10 000 fois plus basse que la concentration extracellulaire, à l'origine d'un gradient de potentiel électrochimique (TRIGGLE, 1995).

Ce gradient est maintenu parce que la membrane cellulaire au repos est relativement imperméable à l'ion calcium et parce que la cellule est équipée de systèmes permettant la régulation des mouvements de calcium à travers la membrane cellulaire et à l'intérieur de la cellule.

Parmi ces différents systèmes, les canaux calciques membranaires voltage-dépendants régulent la pénétration intracellulaire de calcium.

Lors de la dépolarisation membranaire, le canal passe de l'état fermé à l'état ouvert, permettant la pénétration intracellulaire du calcium.

Les inhibiteurs calciques agissent en bloquant l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants de type L, en se fixant sur ces canaux.

Les canaux L sont ubiquitaires, mais ils sont largement majoritaires dans le coeur où ils ont deux (2) rôles essentiels : un rôle électrogène et un rôle dans le contrôle de la contraction.

Dans les vaisseaux, les canaux L sont impliqués dans le développement et le maintien du tonus contractile.

En empêchant l'ouverture de ces canaux, les inhibiteurs calciques entraînent une relaxation du muscle lisse vasculaire et une diminution des résistances vasculaires.

Au niveau des canaux calciques de type L, chaque classe d'inhibiteurs se fixe sur un site distinct.

Les trois sites sont présents sur la sous-unité α_1 et sont reliés allostériquement (BRONNER et FRESLON, 1992). Ainsi les phénylalkylamines inhibent la liaison du diltiazem et des dihydropyridines sur la protéine, tandis que les dihydropyridines favorisent la liaison du diltiazem sur celle-ci.

Des études électrophysiologiques ont montré que les canaux calciques de type L changent de conformation lorsque le potentiel de membrane varie. Schématiquement, trois états conformationnels (R, O, I) peuvent être distingués (BRONNER et FRESLON, 1992 ; MIRONNEAU, 1992):

- Au repos (R), les cellules sont polarisées, le canal est fermé;
- Lors d'une activation, les cellules se dépolarisent et le canal passe transitoirement à l'état ouvert (O); ce qui permet une entrée d'ions calcium dans la cellule dans le sens du gradient électrochimique ;
- Si les cellules sont dépolarisées de façon maintenue, le canal se ferme et passe à l'état inactivé (I).

Tous les canaux ne sont pas dans le même état conformationnel au même moment.

L'interaction des inhibiteurs de l'influx calcique se fait de manière différente d'une substance à l'autre selon l'état conformationnel du canal. Le fait que la liaison s'effectue de manière préférentielle, c'est-à-dire avec une affinité avec état conformationnel particulier, a des implications thérapeutiques.

Ainsi, le fait que les dihydropyridines se lient avec une meilleure affinité à l'état inactivé des canaux calciques leur confère une sélectivité vasculaire versus cardiaque ce qui en fait des vasodilatateurs efficaces au cours de pathologies comme l'hypertension artérielle.

Au cours de cette pathologie, les myocytes vasculaires ont tendance à se dépolariser de façon maintenue, ce qui augmente la probabilité des canaux calciques de se trouver à l'état inactivé, état dans lequel ils vont se lier aux dihydropyridines avec une forte affinité. Par conséquent ces canaux

sortent du « pool » total de canaux activables, c'est-à-dire que la diminution du nombre de canaux calciques activables conduit à la réduction de l'entrée de calcium dans la cellule. Il se produit ainsi une relaxation musculaire (vasodilatation).

Par contre les phénylalkylamines et les benzothiazépines qui ont une affinité pour l'état ouvert, se lient d'autant plus efficacement que les canaux fonctionnent; ce qui les rend particulièrement efficaces au niveau des structures ayant une activité rythmique (cœur), qui peuvent développer des foyers d'activité ectopique. C'est pourquoi ils sont plus efficaces pour réduire la contractilité et le rythme de structures ayant une activité spontanée que comme vasodilatateurs.

Ces particularités expliquent les différences pharmacodynamiques qui existent entre les inhibiteurs calciques : effet vasculaire prédominant pour les dihydropyridines, effets à la fois vasculaire et cardiaque pour le diltiazem et le vérapamil.

2-2 Effets cardiovasculaires

Du point de vue pharmacodynamique, les effets vasculaires et cardiaques des anticalciques sont essentiels et diffèrent selon le tropisme vasculaire et (ou) myocardique des différents agents.

- Au niveau vasculaire, la diminution de l'influx calcique entraîne une relaxation musculaire, une diminution des résistances périphériques entraînant une vasodilatation et une chute de la pression artérielle (ISHII *et al.*, 1980 ; 1981; KARAKI et WEISS, 1988; STOLL et SPECTOR, 1989; MOULIN et COQUEREL, 2002 ; MICHIRU et QUENTIN, 2003);
- Au niveau myocardique, la baisse de l'influx calcique entraîne une diminution de la contractilité de la cellule myocardique, «effet inotrope négatif » (GODFRAIND *et al.*, 1986 ; COSMA, 1989 ; SCHWINGER *et al.*, 1990; COHEN, 1997; GIRED *et al.*, 1998; MOULIN et COQUEREL, 2002).
- Au niveau du nœud sinusal, les anticalciques provoquent une diminution de la fréquence de décharges entraînant un effet chronotrope négatif ou bradycardisant (KAWAI *et al.*, 1981; 1989; CARON *et al.*, 1993; LAURENT *et al.*, 1994; 1995; COHEN, 1997; ALMANGE, 1998; GIRED *et al.*, 1998; MOULIN et COQUEREL, 2002).
- Les inhibiteurs calciques diminuent l'excitabilité du nœud sino-auriculaire (effet bathmotrope négatif) et ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire « effet dromotrope négatif » (CARON *et al.*, 1993; MOTTE *et al.*, 1993; FATTORUSSO et RITTER, 1995; MOULIN et COQUEREL, 2002).

F- *Parkia biglobosa* (Jacq.) Benth

Parkia biglobosa (Jacq.) Benth. (figure 6) est une plante de la famille des Mimosaceae. En Côte d'Ivoire, il est appelé néré en Malinké, kparalè ou kpalè en Baoulé.

1 - Description botanique

Parkia biglobosa (Jacq.) Benth. est un arbre de 10 à 13 m de hauteur, à fût court, cylindrique, robuste (figure 6).

L'écorce de tige, foncée, est profondément striée. La cime, étalée en parasol, comporte de fortes branches maîtresses. Les feuilles (figures 6 et 7), alternes, bipennées, comprennent de 8 à 16 paires de pennes, comportant chacune de 30 à 65 paires de foliolules oblongues, mesurant de 1 cm de longueur sur 2 mm de largeur, serrées les unes contre les autres. Les inflorescences, des glomérules de 4 à 8 cm de diamètre, pendent à l'extrémité de longs pédoncules de 20 à 30 cm de longueur. Les fleurs (figures 6 et 7), étroites, rouges, mesurent 3 cm de longueur ; les étamines ont des anthères noirâtres. Les gousses (figures 6 et 7), étroites, légèrement aplaties, mesurant jusqu'à 30 cm de longueur, pendent à l'extrémité de longs pédoncules. Les graines, ovoïdes, noires, sont entourées d'une pulpe farineuse jaunâtre.

2 - Répartition géographique

Parkia biglobosa est une espèce soudano-zambézienne qui se rencontre dans toute l'Afrique de l'Ouest, depuis le Sénégal jusqu'au Togo.

En Côte d'Ivoire, on rencontre le néré depuis la savane du V-Baoulé jusqu'au Nord où il est abondant.

On trouve la plante en Amérique centrale, où elle est cultivée, aux Antilles, introduite depuis longtemps, par les esclaves africains.

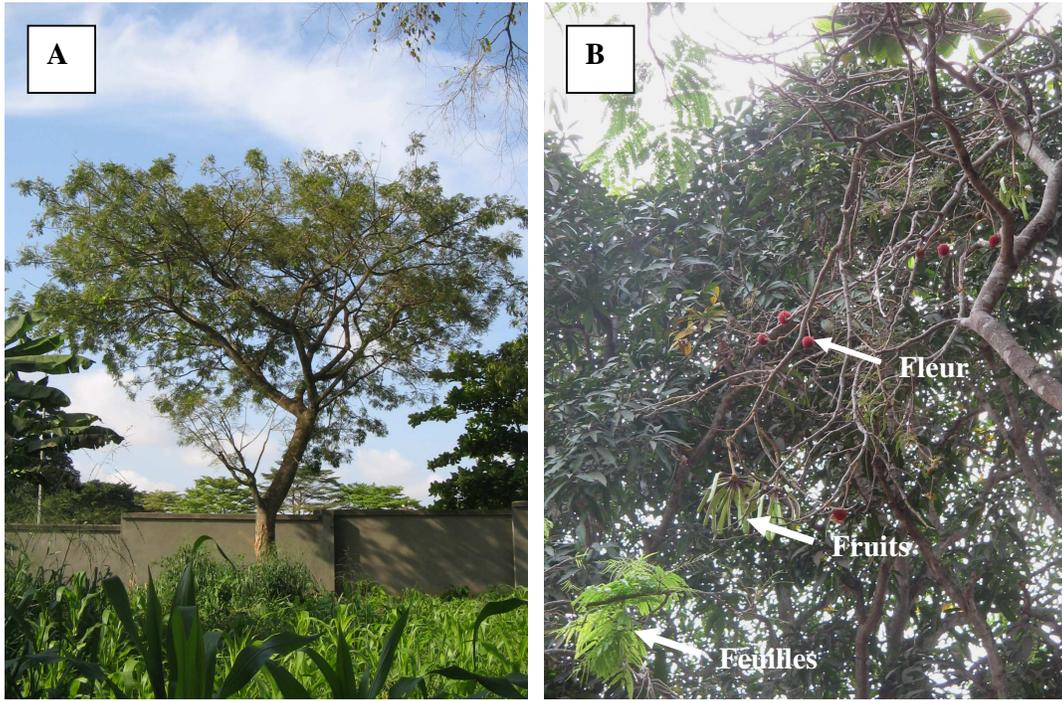


Figure 6 : *Parkia biglobosa*



A : Rameau feuillé



B : Feuille



C : Fruits (Gousses)



D: Fleurs

Figure 7 : *Parkia biglobosa*

3 - Caractéristiques phytochimiques

Des études phytochimiques réalisées, à partir d'extraits de feuilles et d'écorces de *Parkia biglobosa* ont permis d'identifier les grands groupes de composés chimiques.

Ainsi, les travaux de AJAIYEGBA (2002), réalisés à partir de différents extraits de feuilles de *Parkia biglobosa* (Jacq.) Benth et *Parkia bicolor* A. Chev., ont permis la mise en évidence de glycosides cardiaques, de stéroïdes, de tanins et d'alcaloïdes chez les deux espèces de plantes (tableau II).

Par ailleurs, le tri phytochimique de l'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* réalisé, au laboratoire de phytochimie et matières médicales du département de pharmacognosie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody, Abidjan, a révélé la présence de stérols, de polyterpènes, de polyphénols, de tanins catéchiques, d'alcaloïdes et de saponosides (tableau III).

4- Données ethnobotaniques

L'emploi du Néré pour le traitement de diverses affections a été signalé par plusieurs auteurs. C'est donc une espèce connue pour ses nombreuses vertus dans la pharmacopée africaine. Ses différentes parties sont utilisées, seules ou en association, dans des préparations médicinales variées.

4- 1 Feuilles

- Les feuilles fraîches, pilées et macérées dans l'eau, sont utilisées dans le traitement des hémorroïdes et de l'ascaridiose (MALGRAS, 1992) ;
- Les feuilles sont utilisées pour soigner le rhume (MALGRAS, 1992) ;
- La poudre des foliolules, légèrement grillées, sert en saupoudrage pour cicatriser les plaies de brûlures (MALGRAS, 1992);
- Les rameaux feuillus bouillis servent à soigner la coqueluche (MALGRAS, 1992);
- Le décocté des feuilles est utilisé comme boisson ou pour des ablutions contre un accès fébrile (AKE ASSI et GUINKO, 1991);
- La préparation précédente est prescrite pour la rougeole ou la varicelle. Le corps est frictionné d'une pâte faite de feuilles pétries (AKE ASSI et GUINKO, 1991) ;
- Le décocté des rameaux feuillus est utilisé pour le traitement du pian (MALGRAS, 1992) ;

Tableau II : Résultats de l'analyse phytochimique (AJAIYEoba, 2002)

TEST	<i>PARKIA BICOLOR</i>	<i>PARKIA BIGLOBOSA</i>
I GLYCOSIDES CARDIAQUES (TESTS DE KILLER-KILLANI KEDDE)	+	+++
II TANINS (EXTRAIT + 1% FECL ₃)	+++	+++
III SAPONINES GLYCOSIDES (EXTRAIT + 20 % NAOH + SOLUTION DE BENEDICT)	-	-
IV ALCALOÏDES (EXTRAIT 10 % HCL; REACTIFS DE DRAGENDORFF ET WAGNER)	++ ++	++ +++
V ANTHRAQUINONES (EXTRAIT, 12 % H ₂ SO ₄ , CHCL ₃ 10 % SOLUTION DE NH ₃)	-	-
VI STEROÏDES (LIEBERMANN, BURCHARD)	+	+

quantité appréciable (+++); quantité moyenne (++);; traces (+); absence complète (-).

Tableau III: Composition chimique de l'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* (Jacq.) Benth.

Groupes chimiques		Réactions	Solution étherée	Solution méthanolique	Solution aqueuse
Quinones		Borntraegen	-	-	-
Tanins	Catéchiques	Stiasny	-	-	+
	Galliques	Acétate de sodium et FeCl ₃	-	-	-
Alcaloïdes		Dragendorff et Bouchardat	+	+	+
Stérols et polyterpènes		Liebermann	++	+	+
Polyphénols		Chlorure ferrique	-	+	+
Flavonoïdes		Cyanidine	-	+	+
Saponosides		Physique	-	-	++

quantité moyenne (++); traces (+); absence complète (-)

- La pulpe farineuse du fruit, pétrie, est mélangée à la décoction des feuilles qu'on applique sur les gencives pendant quelques minutes, plusieurs fois par jour, pour soigner les gingivites (AKE ASSI et GUINKO, 1991);
- Le macéré de feuilles fraîches triturées et filtré, consommé à jeun est un vermifuge (ténia) (AKE ASSI et GUINKO, 1991);
- L'extrait de feuilles pressées, se prescrit en gouttes oculaires pour soigner la cataracte (AKE ASSI et GUINKO, 1991) ;
- Le décocté des feuilles est utilisé en inhalations et en bains pour les palpitations (ADJANOHOOUN *et al.*, 1987);
- La pâte des feuilles est appliquée sur le corps pour traiter le zona (ADJANOHOOUN *et al.*, 1987) ;
- Chez les Malinké, le décocté des feuilles, est prescrit en breuvage, pour combattre l'ictère (ADJANOHOOUN et AKE ASSI, 1979);
- La pâte des tiges feuillées est utilisée en sauce dans le traitement de la dysenterie amibienne (ADJANOHOOUN *et al.*, 1987) ;
- Le décocté de tiges feuillées est utilisé en traitement interne des maux de ventre en tant qu'antispasmodique (NACOULMA, 1996) ;
- Les feuilles sont prescrites pour différentes dermatoses, les filarioses (vers de Guinée), les œdèmes, les bronchites, l'herpès, les hémorroïdes et les leucorrhées (NACOULMA, 1996) ;
- Les feuilles triturées dans de l'eau sont appliquées sur l'abcès dans le traitement des hémorragies sous conjonctivales (ADJANOHOOUN *et al.*, 1987).

4-2 Ecorces

- Le macéré d'écorces de tiges est utilisé comme boisson ou pour des ablutions lors d'un accès fébrile (AKE ASSI et GUINKO, 1991);
- Le décocté d'écorces de tige est utilisé pour nettoyer les plaies (AKE ASSI et GUINKO, 1991) ;
- Le décocté d'écorces est utilisé pour le traitement de la lèpre et de l'ictère (MALGRAS, 1992) ;
- Les écorces bouillies servent à soigner les pneumonies (MALGRAS, 1992) ;
- La poudre de l'écorce de tige est utilisée en pansement ; c'est un cicatrisant (AKE ASSI et GUINKO, 1991) ;
- Le macéré d'écorces de tiges est prescrite pour la rougeole et la varicelle (ADJANOHOOUN *et al.*, 1987);

- Le macéré d'écorces de tronc est utilisé *per os* contre l'amibiase, l'ankylostomiase, l'ascaridiose, l'asthme, les ulcères gastroduodénaux et la diarrhée (ADJANOHOUN *et al.*, 1987) ;
- Le décocté d'écorces de tronc est prescrit en bains de siège et en boisson pour les plaies internes chez les enfants;
- Le décocté de poudre d'écorces de tronc est donné à boire dans les troubles cardiaques, la stérilité et l'hypertension artérielle (ADJANOHOUN *et al.*, 1987) ;
- Contre les morsures de serpent, on mâche l'écorce de tige fraîche et on avale le jus (ADJANOHOUN *et al.*, 1987) ;
- L'inhalation de la vapeur de l'infusion des morceaux d'écorces lors des maux de dents produit un effet analgésique ou antinévralgique (MALGRAS, 1992 ; KOUADIO *et al.*, 2000) ;
- Les écorces sont utilisées pour le traitement de la lèpre, des pneumonies, des maladies vénériennes, des bronchites et des trachéites, avec d'autres végétaux tels que *Nauclea latifolia*, *Bridelia micrantha*, *Detarium senegalense*, *Cola cordifolia* (KERHARO et ADAM, 1974) ;
- On les utilise encore comme contrepoison avec *Calotropis procera* ou *Stereospermomum kunthianum* (KERHARO et ADAM, 1974);
- Les écorces sont utilisées pour les menaces d'avortement, les ostéopathies, les odontalgies, les oreillons, les hémorroïdes, les dermatoses, l'hernie de femme, les caries dentaires, le prolapsus du rectum et les prurits vaginaux (NACOUлма, 1996) ;
- Les écorces sont utilisées pour le traitement de la shigellose, du scorbut, des coliques violentes accompagnées de vomissements, de l'hernie inguinale, de la jaunisse, de la polyurie, des aménorrhées, du fibrome, de l'énurésie, de la coqueluche, de l'épilepsie et de la bilharziose (NACOUлма, 1996).

4-3 Racines

- Les racines sont utilisées dans le traitement de la stérilité de la femme, la syphilis, la blennorragie, la polyurie, la pollakiurie, l'énurésie, l'ascaridiose, l'aménorrhée, le fibrome, les trachéites, les bronchites, les pneumonies et la lèpre (NACOUлма, 1996);
- Les racines, en association avec les écorces et les feuilles bouillies sont utilisées en bains, fumigation et en boisson dans le traitement des pneumonies (MALGRAS, 1992);
- Le décocté de racines et d'écorces est utilisé pour soigner les maladies vénériennes (MALGRAS, 1992).

4- 4 Fruits

- Les graines sont utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle (ASSANE *et al.*, 1993 ; NACOULMA, 1996 ; BONNAH *et al.*, 1998) ;
- L'ingestion de la farine d'une petite poignée de fruits dans l'eau arrête la diarrhée ;
- Les graines sont indiquées dans la médecine traditionnelle au Togo dans le traitement de la constipation et pour provoquer l'avortement (BONNAH *et al.*, 1998) ;
- La farine du Néré, mélangée à l'huile de palme est utilisée pour soigner la fièvre jaune (MALGRAS, 1992) ;
- L'ingestion de la farine du néré est prescrite contre l'ictère, la constipation, l'anorexie et le rachitisme (MALGRAS, 1992) ;
- Le gui feuillu en décoction est utilisé pour le traitement de l'onchocercose, de la conjonctivite, du trachome et de la cataracte (MALGRAS, 1992).



MATERIEL ET METHODES

III – MATERIEL ET METHODES

A - Matériel biologique

1- Matériel végétal

L'écorce de *Parkia biglobosa* (Jacq.) Benth. (Mimosaceae) a été récoltée derrière l'Amphithéâtre C de l'UFR Biosciences de l'Université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire. L'authentification a été faite par le Professeur AKE ASSI Laurent, grâce à l'herbier du Centre National de Floristique (CNF), qui est l'herbier de Côte d'Ivoire, sur les échantillons 10933 du 22-12-1969, 13329 du 8-02-1976 et 13336 du 9-02-1976.

1- 1 Méthode de préparation de l'extrait aqueux brut de *Parkia biglobosa* (EAPB)

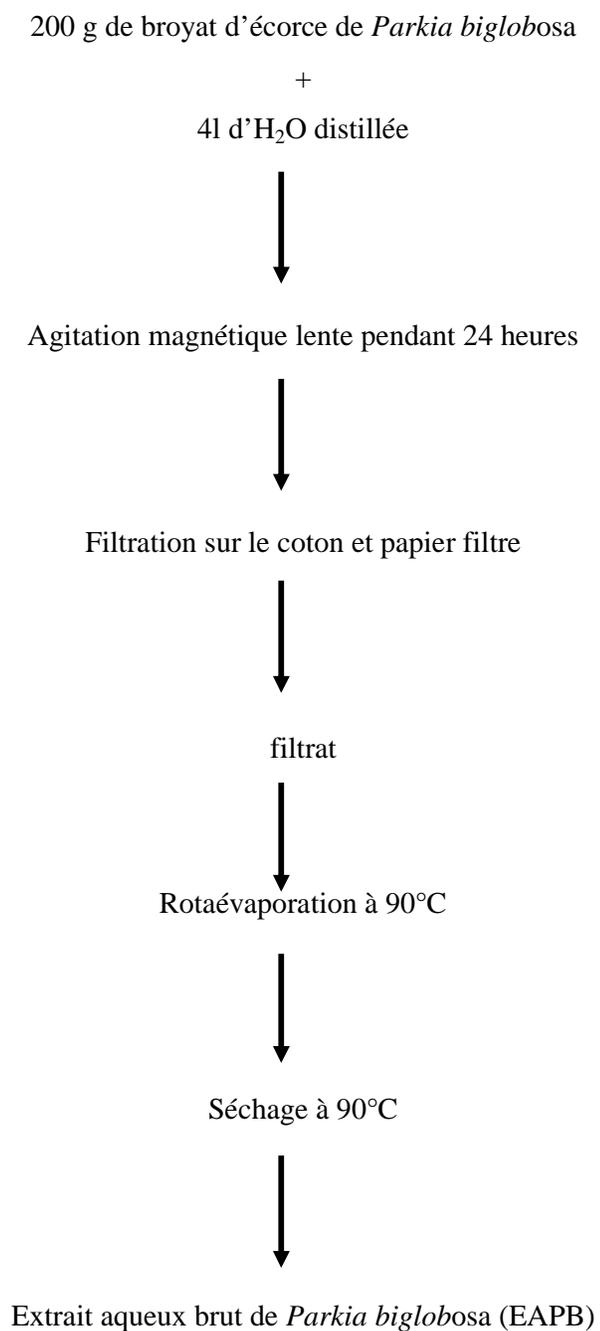
L'écorce est découpée en menus morceaux, séchés à 25°C, puis broyés dans un broyeur mécanique à boules pendant au moins une heure. On obtient une poudre suffisamment fine, de couleur marron. Cinquante grammes (50 g) de broyat sont mixés sous agitation magnétique lente pendant 24 heures dans 1 litre d'eau distillée. La solution obtenue est filtrée sur du coton hydrophile et du papier filtre « Wattman n°2 ». Le filtrat recueilli dans un ballon est ensuite évaporé sous vide à 90°C, à l'aide d'un évaporateur rotatif de type rotavapor "Büchi", et séché à l'étuve à 90°C. On obtient une poudre fine parfaitement hydrosoluble, de couleur marron qui est l'extrait aqueux brut de l'écorce de *Parkia biglobosa* (EAPB) qui est conservé au réfrigérateur à 5°C. Une solution mère est ensuite préparée avec une quantité donnée de cette poudre et à partir de laquelle les solutions expérimentales à différentes concentrations seront réalisées.

Le processus d'extraction est résumé dans le tableau IV.

2- Matériel animal

Les animaux utilisés pour les expérimentations sont des Mammifères : Lapins, Rats et Souris.

Tableau IV : Tableau synoptique de la préparation de l'extrait aqueux brut de l'écorce de *Parkia biglobosa* (EAPB).



2- 1 Lapins

L'étude de la pression artérielle est pratiquée sur des lapins (figure 8), mâles et femelles, de l'espèce *Oryctolagus cuniculus* (Leporidae). Ces animaux proviennent des fermes de la banlieue de la ville d'Abidjan. Ils sont préalablement acclimatés à 25°C pendant une semaine à l'animalerie du laboratoire de Physiologie Animale de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) de Biosciences de l'Université de Cocody dans le but de les maintenir dans un état physiologique semblable avant l'expérimentation. Ils sont nourris, *ad libitum*, aux granulés de FACI et pèsent entre 1,5 et 3 kg.

2- 2 Rats

Des rats blancs albinos (figure 8), mâles et femelles, *Rattus norvegicus*, de souche *Wistar*, genre *Musa*, sont utilisés pour l'étude de l'activité contractile du cœur isolé. Ces animaux proviennent de l'animalerie du laboratoire de Physiologie Animale de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) de Biosciences de l'Université de Cocody. Ils sont nourris, *ad libitum*, aux granulés de FACI et pèsent entre 150 et 300 g.

2- 3 Souris

Les tests toxicologiques (toxicité aiguë) sont réalisés avec des souris blanches (figure 8), mâles et femelles, *Mus musculus*, de souche *Swiss*. Elles proviennent de l'animalerie du laboratoire de Physiologie Animale de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) de Biosciences de l'Université de Cocody. Elles sont nourries, *ad libitum*, aux granulés de FACI. Elles pèsent, en moyenne 25 g.± 1,1.



A: Lapin



B: Rat



C : Souris

Figure 8 : Animaux

B – Solutions physiologiques

1 - Solutions physiologiques normales et modifiées

Le Mac Ewen est la solution physiologique de référence adaptée à l'étude des fonctions physiologiques des Mammifères (*in vivo*) et au maintien en survie de leurs organes isolés (*in vitro*).

Pour nos manipulations, nous avons utilisé des solutions de référence dites normales et des solutions physiologiques modifiées, dont la composition figure dans le tableau V.

Lors de la confection de ces solutions de l'eau distillée est ajoutée après le CaCl_2 et le NaH_2PO_4 afin d'éviter la précipitation du calcium.

Le pH de la solution est ajusté à 7,4 avec du HCl et du NaOH et le glucose est ajouté quelques instants avant les expérimentations pour éviter les phénomènes de fermentation.

Remarque

Lors de la préparation des solutions physiologiques modifiées, seule la quantité de l'ion concerné est modifiée. Les autres constituants restent inchangés.

Afin de préserver la tension superficielle des membranes des cellules, l'isotonicité et le niveau d'excitabilité des tissus, la solution hyposodique ne présentera pas une réduction de concentration de Na^+ inférieure à 75 % par rapport à la solution de référence, car le sodium agit sur les conductances membranaires.

Pour la solution hypercalciq, l'augmentation de la concentration du calcium ne doit pas excéder 100 % car le calcium agit sur les conductances membranaires.

Compte tenu du fait que les quantités additionnées ou retirées sont très faibles, l'osmolarité n'est pas significativement modifiée.

Tableau V : Composition des solutions physiologiques normales et modifiées

	NaCl (80 g/l)	KCl (20 g/l)	CaCl₂ (20 g/l)	PO₄H₂Na (15 g/l)	CO₃HNa (40 g/l)	MgCl₂ (10 g/l)	q.S.q	Glucose
Mac Ewen Normal (ml)	95	21	12	9,5	25	5	1000	1 g
Hypocalcique 75 % (ml)	95	21	9	9,5	25	5	1000	1 g
Hypercalcique 125 % (ml)	95	21	15	9,5	25	5	1000	1 g
Hypopotassique 75 % (ml)	95	15,75	12	9,5	25	5	1000	1 g
Hyperpotassique 125 % (ml)	95	26,25	12	9,5	25	5	1000	1 g
Hyposodique 85 % (ml)	80,75	21	12	9,5	25	5	1000	1 g
Hypersodique 125 % (ml)	118,75	21	12	9,5	25	5	1000	1 g

2 - Solution d'atropine (ATR)

Les dilutions sont réalisées, avec du Mac Ewen de référence, à partir d'atropine en poudre (PROLABO : PM : 289,38) du laboratoire SIGMA (St Louis, MO, USA). Les concentrations sont exprimées en mg/ml.

3 - Solution d'acétylcholine (ACh)

Le chlorure d'acétylcholine (PM : 181,68) du laboratoire SIGMA (St Louis, MO, USA) est dilué avec du Mac Ewen de référence. Les concentrations sont également exprimées en mg/ml.

4 - Solution d'adrénaline (ADr)

La dilution est réalisée à partir d'une ampoule d'adrénaline en solution (1mg/ml) du laboratoire RENAUDIN (France).

5 - Solution de propranolol (PR)

La dilution est réalisée à partir d'une ampoule d'Avlocardyl[®], (en solution à 1 mg/ml) du laboratoire ASTRAZENECA (France).

6 - Solution d'aténolol (AT)

Les dilutions sont réalisées avec du Mac Ewen de référence a partir d'aténolol en poudre (PM: 266,3) produit par le laboratoire SIGMA (St Louis, MO, USA). Les concentrations sont exprimées en mg/ml.

7 - Solution de nifédipine (Nif)

La dilution est réalisée à partir d'une gélule de nifédipine ou Adalat[®], à 10 mg, du laboratoire BAYER (Allemagne).

C-TECHNIQUES EXPERIMENTALES

1- Méthode d'étude de la toxicité aiguë

L'étude toxicologique de la substance bioactive est réalisée dans le but de préciser la limite de la virulence de cette substance sur les souris blanches de souche Swiss.

L'étude de la toxicité aiguë de EAPB a été réalisée selon la méthode utilisée par OFFOMOU (1980), KONE (1980), DATTE et OFFOUMOU (2001) et TRAORE *et al.* (2002). Elle consiste à administrer une dose unique de EAPB et à observer les effets sur le comportement et la vie de l'animal traité.

Le paramètre toxicologique mis en évidence dans notre étude est la dose létale 50 % ou DL₅₀.

1-1 Répartition des souris et injection de EAPB

Les souris sont pesées et réparties par lots de dix dans des cages étiquetées. Le poids moyen des souris de chaque cage est déterminé. Une dose donnée de l'extrait est administrée, par voie intrapéritonéale (I.P), à raison de 0,5 ml à chaque individu d'un même lot. Les taux de mortalité sont déterminés après une période d'observation de 24 heures.

Cette première étape permet de déterminer deux doses limites de l'extrait; celles provoquant respectivement 100 % et 0 % de mortalité.

Au cours d'une seconde étape plusieurs dilutions intermédiaires sont effectuées entre ces deux concentrations limites et injectées à d'autres lots dix souris afin de réaliser l'étude proprement dite permettant de déterminer la dose qui provoque la létalité ou la mortalité de la moitié d'une population donnée de souris ou dose létale 50 (DL₅₀).

1-2- Détermination de la dose létale 50 % (DL₅₀).

La DL₅₀ est un paramètre essentiel dans toute étude toxicologique. Il permet d'apprécier le potentiel toxique à court terme ou toxicité immédiate ou aiguë d'une substance donnée et de choisir la concentration physiologique.

Deux méthodes ont été utilisées pour sa détermination.

1-2-1 Méthode graphique ou méthode de Miller et Tainter (1944).

Les pourcentages de souris mortes permettent de tracer la courbe de mortalité en fonction de la concentration du produit, exprimée en mg/kg de poids corporel. Le tracé obtenu est une courbe sigmoïde qui est linéarisée par l'utilisation du logarithme de la concentration de EAPB.

La courbe est obtenue grâce au logiciel GraphPad Prism version 4.0 (Microsoft, San Diego USA).

Sur la courbe linéaire la DL_{50} est l'abscisse du point correspondant à 50 % de mortalité.

1-2-2 Méthode de calcul ou méthode de Dragsted et Lang. (1957)

Cette méthode repose sur le postulat suivant :

- tout animal ayant survécu à une dose donnée d'une substance qui lui est administrée survivrait ou aurait survécu à toute autre dose inférieure de cette substance (ou de celle-ci);
- De même, tout animal ayant succombé à une dose donnée d'une substance qui lui est administrée aurait succombé à toute autre dose supérieure.

Ainsi, le pourcentage de mortalité (M %), pour une dose donnée de la substance administrée est donnée par le nombre de spécimens morts (N_m) à cette dose, sur le nombre de spécimens morts plus le nombre de survivants (N_v).

$$M \% = N_m \times 100 / N_m + N_v$$

Le calcul de la DL_{50} selon la méthode de Dragsted et Lang, se fait par extrapolation, c'est-à-dire la recherche de la valeur approximative de la dose qui correspond à 50 % de mortalité dans un intervalle (X_1 - X_2).

La formule est la suivante :

$$DL_{50} = \frac{50 (X_2 - X_1) + (X_1 Y_2 - Y_1 X_2)}{Y_2 - Y_1}$$

- X_1 : dose inférieure encadrant la DL_{50} ;
- X_2 : dose supérieur encadrant la DL_{50} ;
- Y_1 : pourcentage de mortalité (M%) correspondant à X_1 ;
- Y_2 : pourcentage de mortalité (M%) correspondant à X_2 .
-

2- Enregistrement de la pression artérielle du lapin par la méthode de Ludwig

2-1 Dispositif expérimental

L'appareil de mesure utilisé pour l'enregistrement de la pression artérielle (figure 9) est le manomètre de Ludwig qui comporte un tube de verre en U (4) composé de deux branches contenant du mercure.

Dans la branche de gauche qui est ouverte à son extrémité, un flotteur surmonté d'une tige métallique repose sur le mercure. Cette tige métallique porte un stylet inscripteur dont la plume (2) frotte sur du papier enfumé enroulé autour d'un cylindre (1) entraîné à vitesse constante par un moteur (3).

La branche de droite contient du mercure surmonté de Mac Ewen hépariné et possède deux extrémités.

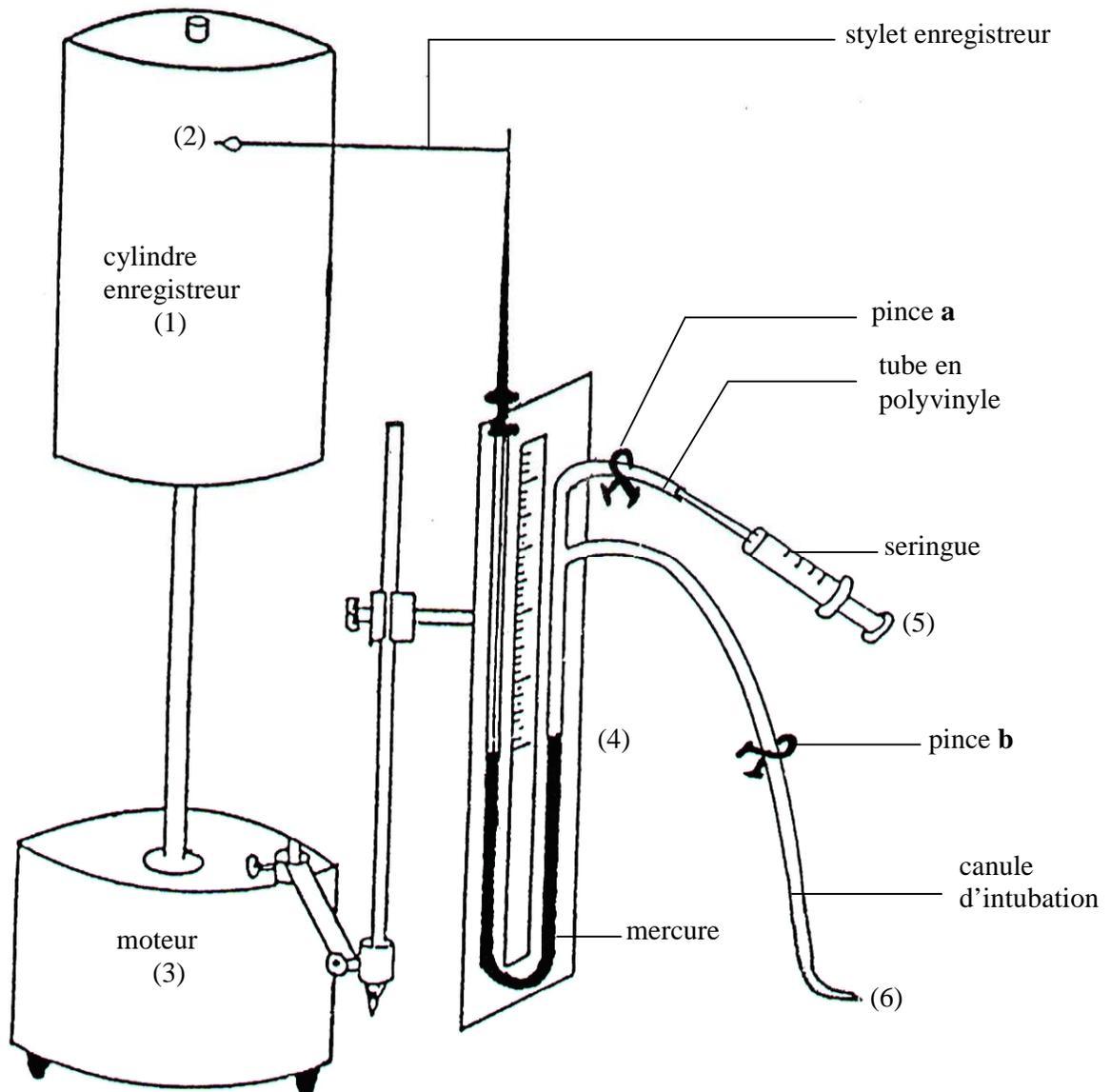
L'extrémité supérieure est reliée à une seringue (5) par l'intermédiaire d'un tube flexible en polyvinyle. La seringue permet de remplir cette branche du tube de la solution physiologique héparinée et de réaliser la surpression nécessaire pour équilibrer ultérieurement la pression artérielle de l'animal et déterminer son niveau qui va servir de pression de référence.

Quant à l'extrémité inférieure, elle est également reliée par l'intermédiaire d'un tube flexible en polyvinyle à un cathéter (6) qui sert à l'intubation de la carotide de l'animal.

2-2- Réalisation de la surpression

Lors de la réalisation de la surpression, l'une des branches du manomètre de Ludwig (branche droite) est remplie avec une solution de Mac Ewen héparinée. Pour cela, le cathéter prévu pour l'intubation de la carotide est plongé dans un béccher contenant la solution physiologique héparinée. La solution est aspirée à l'aide de la seringue adaptée à l'extrémité supérieure jusqu'à ce que toute cette branche du tube en U soit entièrement remplie.

Cette opération permet également de chasser toutes les bulles d'air du circuit. Le tube flexible en polyvinyle sur lequel est fixé le cathéter est alors fermé à l'aide d'une pince à vis (b) (pour éviter le reflux de liquide physiologique dans le béccher) et la seringue est relevée afin que les bulles d'air ne retournent plus dans le manomètre. Lorsqu'on pousse le piston de la seringue, on crée ainsi une surpression qui fait monter le niveau du mercure dans la branche ouverte (branche gauche) du manomètre de Ludwig.



**Figure 9 : Dispositif expérimental d'étude de la pression artérielle de Lapin
(Laboratoire de Physiologie Animale)**

Le Tube flexible en polyvinyle adapté à la seringue est ensuite fermé à l'aide d'une autre pince à vis (a) et on repère le niveau de référence de la pression correspondant au niveau du mercure de la manche de gauche sur lequel repose le flotteur. Ce niveau de référence est enregistré par le tracé du stylet inscripteur sur le cylindre (1).

2-3- Intubation de la veine saphène.

Lors de l'expérimentation les substances tests sont injectées dans la circulation sanguine par la veine saphène. Aussi, est-il indispensable de procéder d'abord à son intubation.

Pour rendre cette opération aisée, le Lapin est préalablement anesthésié par injection intrapéritonéale d'éthyle uréthane dosé à 40 % à raison de 1 g/kg de poids corporel.

Il est ensuite placé en décubitus dorsal sur une grille posée dans un bac à dissection. L'extérieur de l'une des ses cuisses est tondu.

Après une incision de la peau, la veine est mise à nu en dégageant soigneusement les tissus conjonctifs sous-jacents. Un garrot est placé en aval de la circulation veineuse de sorte que l'afflux de sang puisse rendre la veine plus saillante et donc bien visible. Deux nœuds, dont l'un distal et l'autre proximal placés autour de la veine permettent, respectivement, d'arrêter le flux de sang et de serrer le cathéter d'intubation. Une hémisection de la veine saphène est pratiquée entre les deux nœuds et le cathéter est introduit en direction du cœur.

Le nœud préalablement préparé en aval est ensuite serré pour maintenir le cathéter dans la veine.

Le garrot est alors desserré pour permettre la circulation du sang.

2-4- Intubation de la carotide.

Elle s'effectue à l'aide du cathéter rempli de Mac Ewen héparine et relié à la branche droite du manomètre de Ludwig. La zone du cou est tondu afin de mettre à nu la peau dans la région des carotides. Après une section de la peau le long de la trachée artère sur environ 5 cm, une des carotides est mise à nu en dégageant délicatement les tissus conjonctifs environnants. Elle est ensuite ligaturée en aval, le plus loin possible pour empêcher le retour du sang pendant l'intubation. Un clamp est posé en amont du côté du cœur afin d'empêcher momentanément la circulation du sang lors de l'intubation de la carotide. A l'aide d'un fil à tresse un nœud coulant est placé autour de la carotide entre la ligature et le clamp. Une hémisection de la carotide est pratiquée puis on y introduit le cathéter en direction du cœur. Après cette opération, le nœud coulant est serré fortement ou solidement sur le cathéter et le clamp est retiré. Il s'établit un contact entre la pression sanguine interne de l'animal et le dispositif de mesure par l'intermédiaire du Mac Ewen hépariné surmontant

la colonne de mercure. Le niveau de référence et toutes les variations de la pression artérielle du lapin sont transcrits sur le papier enfumé par la plume du stylet inscripteur placé sur la tige flottant à la surface du mercure dans la branche gauche du tube en U.

2-5- Enregistrement de la pression artérielle

Les enregistrements portent sur la variation du niveau de la pression artérielle du Lapin. Ce niveau est déterminé à partir de la pression de référence. Celle-ci est mesurée à partir du déplacement vertical (vers le bas) du stylet, lorsque la pince à vis fixée sur le cathéter permettant d'intuber la carotide est desserrée. Les substances à tester sont injectées par la veine saphène

3- Enregistrement de l'activité contractile du cœur isolé de rat

3-1 Description de la méthode de Langendorff (1895)

La figure (10) représente le schéma du dispositif expérimental utilisé pour l'enregistrement de l'activité contractile du cœur isolé de rat. Le dispositif comprend :

- une cuve en plexiglas contenant un bain-marie thermostaté ;
- un robinet à voies multiples qui permet de sélectionner les solutions physiologiques à tester.

Il est relié aux godets à solutions par des tubes flexibles en polyvinyle.

Les godets sont placés à une hauteur convenable de 50 cm au-dessus de la cuve en plexiglas afin d'assurer une pression satisfaisante et constante adaptée à la perfusion du cœur isolé de rat.

La solution physiologique qui perfuse le cœur est maintenue à une température constante de 37°C grâce aux tubes d'écoulement en polyvinyle qui, à la sortie de la base des godets, forment un système de serpentins immergés dans un bain-marie thermostaté à 38°C. Les solutions à tester passent dans les serpentins pour irriguer les artères coronaires du cœur isolé intubé au niveau de la crosse aortique avec une canule connectée à la sortie du robinet à voies multiples.

Les liquides de perfusion contenus dans les godets sont oxygénés à l'aide d'un bulleur d'aquarium qui pulse l'air sous pression dans les différents godets par l'intermédiaire d'un tube flexible en polyvinyle.

3-2 Prélèvement du cœur et technique d'enregistrement.

L'animal est préalablement anesthésié par injection intrapéritonéale d'éthyle uréthane à 20 % à raison 1 g/kg de poids corporel.

Il est ensuite mis rapidement sous respiration artificielle pour éviter une anoxie préjudiciable au cœur au cours de la dissection. Pour cela, une trachéotomie est pratiquée et la trachée est intubée à l'aide d'un cathéter relié à une pompe à oxygène réglée convenablement afin d'assurer à l'animal une bonne respiration. Pour isoler le cœur, on pratique d'abord une thoracotomie et le thorax est maintenu ouvert à l'aide d'écarteurs.

Le cœur est alors mis à nu en dilacérant le thymus. La crosse aortique et ses trois collatérales (les carotides gauches et droites et la sous clavière) sont repérées. Un nœud est préparé sur chacune des collatérales ainsi que sur la crosse aortique en aval du départ des carotides. Une hémisection est pratiquée sur la crosse aortique, le plus loin possible du cœur. On y introduit délicatement une canule adaptée à une seringue préalablement remplie de solution physiologique héparinée et dépourvue de bulles d'air.

Après la ligature de la canule et des différentes artères collatérales, la solution physiologique héparinée est injectée dans le cœur afin de prévenir toute coagulation du sang et éviter ainsi des thromboses dans la circulation des coronaires.

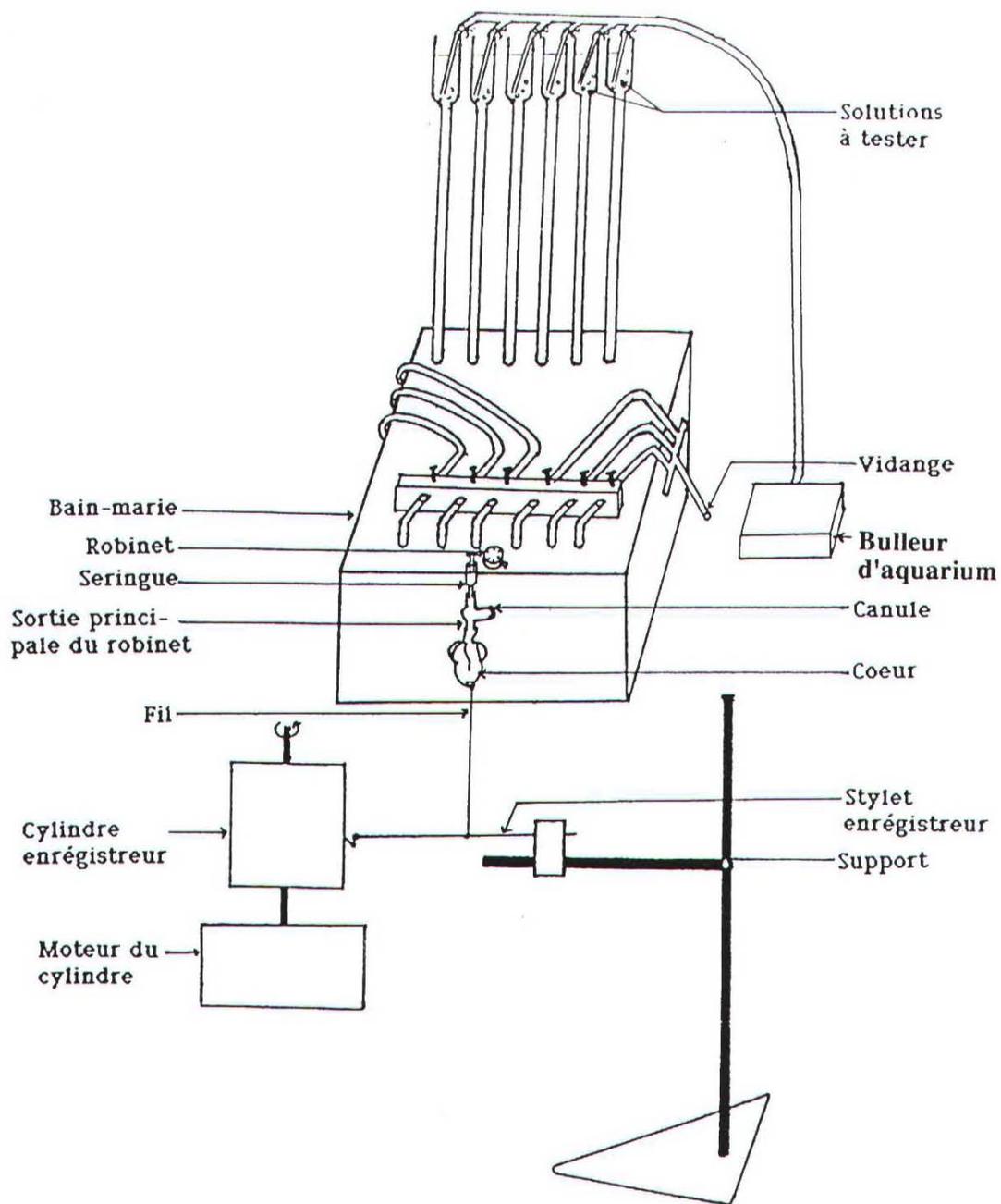
La section des adhérences de la crosse aortique et de ses collatérales en aval des ligatures est ensuite pratiquée ; le cœur est définitivement isolé et la canule d'intubation, fixée à la sortie principale du robinet à voies multiples, est reliée dans un premier temps au godet contenant la solution de Mac Ewen normal.

Une pince serre-fine appliquée, à l'apex du cœur, relie celui-ci, par un fil de coton au levier inscripteur. L'ensemble est stabilisé et équilibré à l'aide de pâte à modeler. Les contractions du cœur sont ainsi transmises au stylet inscripteur dont l'extrémité frotte sur du papier enfumé, enroulé sur un cylindre entraîné à vitesse constante par un moteur.

4- Traitement des résultats

Les enregistrements effectués sur du papier enfumé sont fixés avec du vernis cellulosique. Ils sont ensuite scannés et traités à l'ordinateur à l'aide des logiciels PAINT et PICTURE –MANAGER de façon à les obtenir en noir sur blanc.

. Les courbes ont été tracées avec les valeurs moyennes affectées de l'erreur standard sur la moyenne ($M \pm ESM$) grâce au logiciel GraphPad Prism version 4 (Microsoft, San Diégo, Californie, USA).



**Figure 10 : Dispositif expérimental d'étude de l'activité mécanique du cœur isolé de Rat.
(Laboratoire de Physiologie Animale)**



RESULTATS ET DISCUSSIONS

PREMIERE PARTIE :
TESTS PHARMACOLOGIQUES
IN VIVO.

IV - RESULTATS ET DISCUSSIONS

PREMIERE PARTIE : TESTS PHARMACOLOGIQUES "IN VIVO".

A- Etude de la toxicité aiguë de EAPB chez la souris

1-Comportements de la souris sous l'effet de EAPB

EAPB, à des concentrations croissantes, allant de 2 mg/ml à 40 mg/ml, modifie le comportement des souris au bout de trois (3) minutes (pour les fortes doses) et dix (10) minutes (pour les faibles doses). En effet, dans chaque lot, toutes les souris présentent une régression progressive de l'activité motrice, caractérisée par un déplacement difficile. L'animal traîne son arrière train qui est alors particulièrement bas. Par moment, il se blottit dans un coin de la cage. A partir de 32 mg/ml, en plus des comportements ci-dessus observés, des torsions du corps de la souris sont notées. Par la suite, l'activité motrice de l'animal redevient normale mais plus précocement pour les souris soumises aux faibles doses de EAPB et plus tardivement chez celles qui ne succombent pas aux fortes doses. Pendant la période d'observation, pour la concentration de 2mg/ml ou 40mg/kg de poids corporel, tous les animaux retrouvent complètement leur capacité motrice et leur équilibre au bout d'une (1) heure. La mortalité enregistrée s'observe au bout de quatorze (14) heures environ après l'injection pour la dose la plus forte (851 mg/kg p.c. *per os*) pour laquelle toutes les souris décèdent. Pour des doses inférieures, les durées de survenue du décès sont plus longues.

2-Détermination de la DL_{50} de EAPB par la méthode graphique

Au bout des vingt quatre (24) heures après l'injection des différentes doses de EAPB aux souris, le nombre de souris mortes est relevé et le pourcentage par lot, c'est-à-dire la mortalité, est calculée (voir tableau VI). Les données sur le tableau sont les moyennes de trois (3) tests.

La courbe des pourcentages de souris mortes par lot (mortalité) en fonction du logarithme de la dose de EAPB injectée, établie avec le logiciel GraphPad Prism version 4.0 (Microsoft, San Diego Californie, USA), présente une allure sigmoïde avec un effet maximum (figure11).

TableauVI : Mortalité des souris en fonction de la dose de EAPB

Numéro des Lots de dix (10) souris	Concentrations de EAPB injectées (mg/ml)	Doses équivalentes en mg/kg de p.c	Nombre de souris mortes par lot	Mortalité (pourcentage de décès)
1	2	40	0	0
2	10	192	2	20
3	20	380	4	40
4	25	400	6	60
5	32	645	9	90
6	40	851	10	100

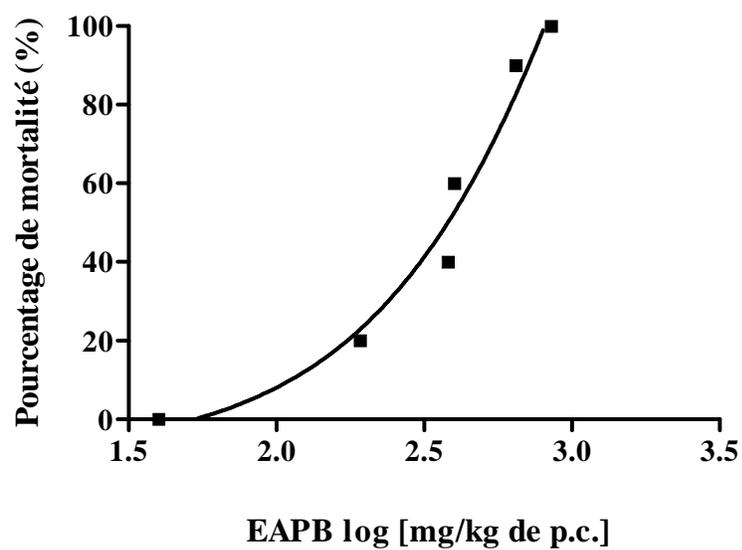


Figure 11: Pourcentage de mortalité des souris en fonction du logarithme de la dose de EAPB

La partie de cette courbe assimilable à une droite, c'est-à-dire la pente, est établie par le logiciel GraphPad Prism version 4.0 (Microsoft, San Diego Californie, USA) (figure 12). Cette droite qui exprime la mortalité des souris en fonction du logarithme de la concentration de EAPB, a permis de déterminer graphiquement la DL_{50} . La valeur de cette concentration est donnée par l'équation de la droite ($y = 74,99 \log x - 133,4$). La concentration x calculée est alors de 282 mg/kg de poids corporel (figure 12).

3- Détermination de la DL_{50} par la méthode de calcul

Sur le tableau IV, les doses qui encadrent 50 % de mortalité sont 380 mg/ kg de p.c et 400 mg/kg de p.c. La formule de DRAGSTED et LANG permet d'obtenir par le calcul la valeur de la DL_{50} qui est ici de 390 mg/ kg de p.c.

4- Discussion – Conclusion

Les données transcrites sur le tableau VI suite aux tests de toxicité aiguë montrent que l'effet pharmacologique de EAPB est dose-dépendant. Les changements d'état de l'activité de la souris jusqu' à sa survie ou son décès en fonction des doses de EAPB, sont des éléments qui établissent la conformité et la fiabilité du modèle d'étude de la toxicité aiguë. En effet, cette méthode est semblable à celle utilisée par de nombreux auteurs dont KONE (1980), DATTE et OFFOUMOU (2001), TRAORE *et al.* (2002) et SOUZA (2005) respectivement dans les études consacrées à la toxicité aiguë de *Securidaca longepedunculata*, *Caesalpinia bonduc*, *Swartzia madagascariensis* et *Erythrina senegalensis* et *Khaya senegalensis*.

La courbe de mortalité en fonction de la dose présente une allure sigmoïde; ce qui montre, d'une part, que l'effet de EAPB est dose dépendante et d'autre part, que son activité passe par des récepteurs.

De plus, cet effet est proportionnel au nombre de récepteurs ou sites occupés. La pente du graphe a permis de déterminer une DL_{50} de 282 mg/kg de p.c. La méthode de DRAGSTED et LANG donne, quant à elle, une DL_{50} de 390 mg/kg de p.c.

La concentration exacte de la DL_{50} dans nos conditions expérimentales se situe dans la gamme des concentrations allant de 282 à 390 mg/kg de p.c. Cette gamme est superposable à celle établie par MILLOGO *et al.* (2005) sur des écorces de *Parkia biglobosa* et qui se situe entre 250 à 500 mg/kg de p.c.

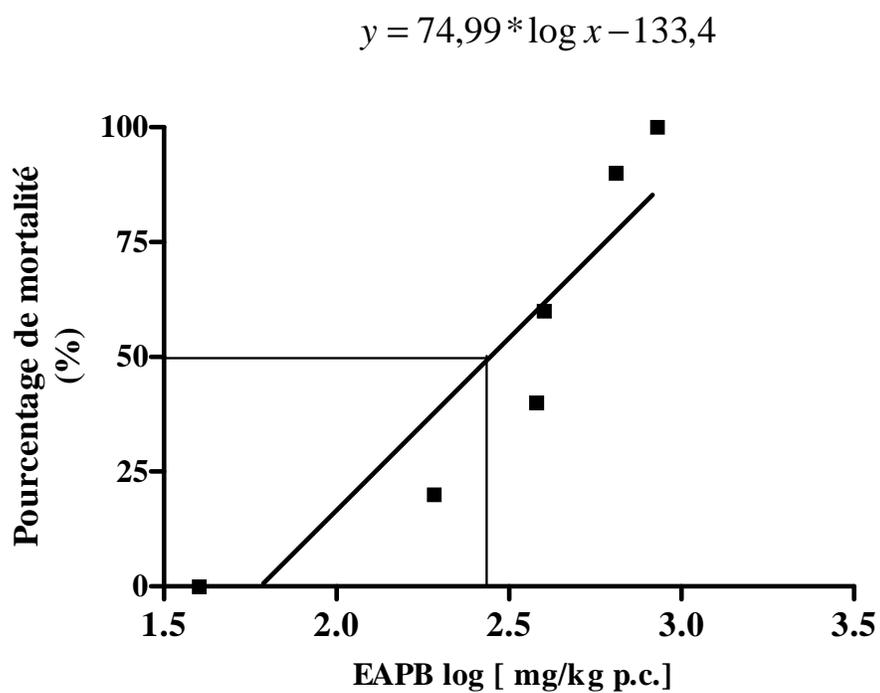


Figure 12: Pourcentage de mortalité des souris en fonction du logarithme de la concentration de EAPB

Selon la classification de DIEZI (1989), les substances pharmacologiques, présentant une DL_{50} comprise entre 5 mg/kg de p.c. et 5000 mg/kg de p.c., sont rangées dans la gamme des substances moyennement toxiques. La DL_{50} de EAPB étant comprise entre 282 et 390 mg/kg de p.c, cette substance peut être considérée comme une substance moyennement toxique.

Toutefois, la toxicité de EAPB ne saurait être un frein à son utilisation à des fins thérapeutiques car toutes les substances pharmacodynamiques sont toxiques lorsque les doses administrées sont suffisantes. Elle suggère plutôt des précautions dans l'emploi de cette substance.

Pour la suite de nos expériences, les doses de EAPB utilisées devront donc être des doses strictement inférieures à la DL_{50} .

Parkia biglobosa ayant la réputation de posséder des effets pharmacologiques sur le système cardiovasculaire, nous nous sommes intéressés dans un premier temps, à son action sur la pression artérielle de lapin.

B – Effets comparés de EAPB et de l'acétylcholine sur la pression artérielle de lapin.

1- Effet dose-réponse de EAPB sur la pression artérielle de lapin

La figure 13A est un enregistrement type de l'effet de doses croissantes de EAPB sur la pression artérielle de lapin. La valeur moyenne de la pression est estimée à 106 mmHg en solution physiologique de référence. Pour des concentrations allant de 1,18 à 18,93 mg/kg de poids corporel, EAPB induit une hypotension dose- dépendante. En effet, la pression artérielle enregistrée passe successivement de 106 mmHg à 98 mmHg puis à 64 mmHg (figure 13A ; de A_1 à A_6); ce qui correspond à une réduction qui se situe entre 8 et 40 %.

Le temps de latence de l'effet de la substance compris entre une (1) et deux (2) minutes est d'autant plus long que la dose de EAPB injectée est faible. A partir des doses supérieures ou égales à 18,93 mg /kg de poids corporel, l'effet hypotensif reste stable et la restauration de la pression artérielle de référence est partielle.

La courbe de la figure 13B, traduit le pourcentage d'évolution de l'hypotension enregistrée au niveau de la pression artérielle du lapin en fonction du logarithme de la dose de EAPB pour quatre (4) expériences. C'est une courbe sigmoïde qui indique que la gamme de doses sensibles débute avec 1,18 mg/kg de p.c. La CE_{50} déterminée est égale à 3,5 mg/kg de p.c.

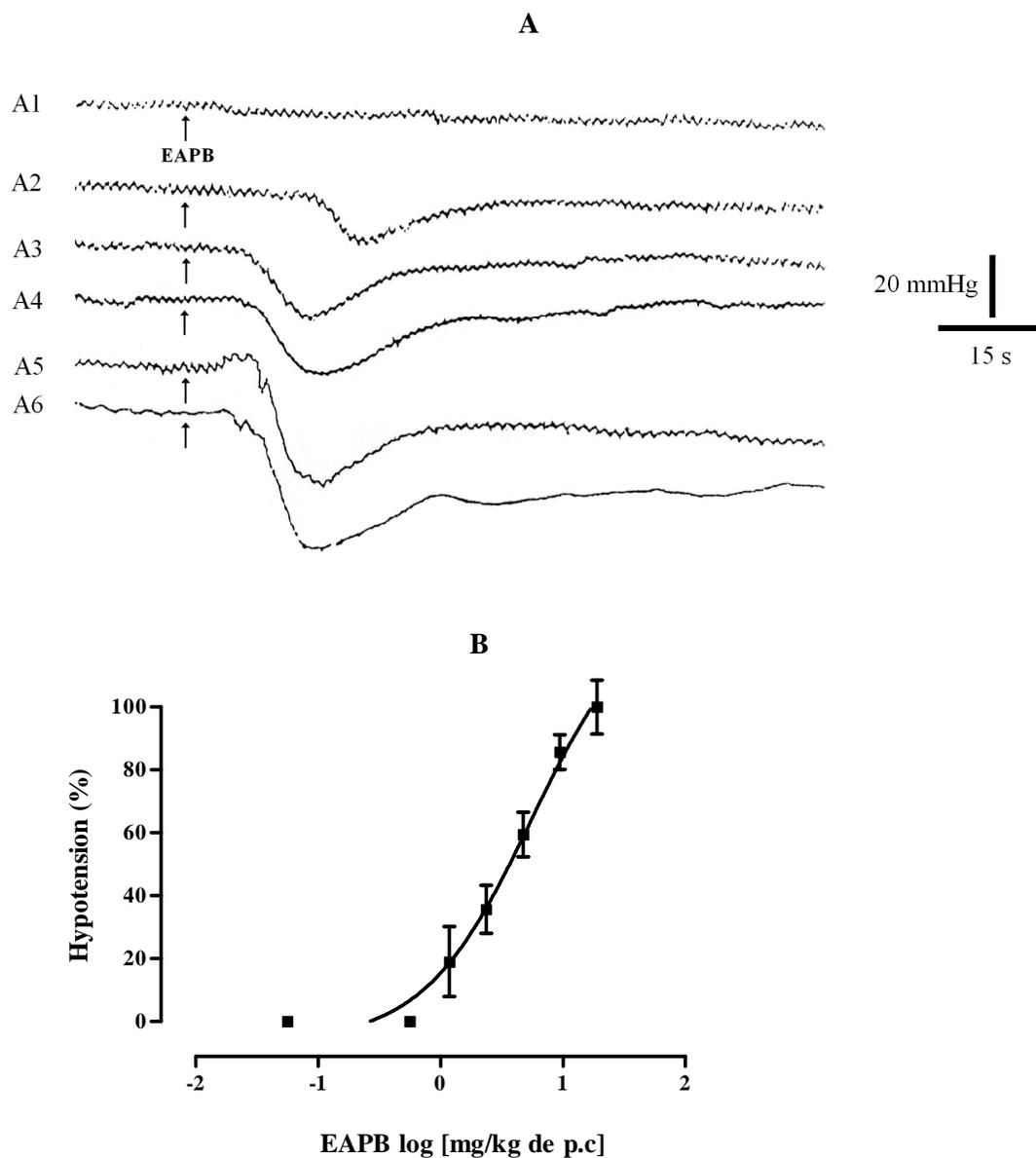


Figure 13 : Effet de EAPB sur la pression artérielle de Lapin

A- Effet dose- réponse de EAPB sur la pression artérielle de Lapin

Les flèches indiquent le moment de l'injection de EAPB

A1 à A6: Effets de EAPB à 0,56 (A1); 1,18 (A2); 2,36 (A3) ; 4,73 (A4); 9,46 (A5) et 18,93 (A6).mg/kg de poids corporel

B - Evolution de l'hypotension en fonction du logarithme de la concentration de EAPB

2 - Effet dose- réponse de l'ACh sur la pression artérielle de lapin.

Un enregistrement type de l'effet de doses croissantes d'ACh sur la pression artérielle de lapin dans la gamme de concentrations se situant entre 5.10^{-9} à 5.10^{-2} mg/kg de poids corporel (p.c) est présenté dans la figure 14A. Il apparaît une hypotension dose-dépendante (figure 14A₂ à A₆). En effet, la pression moyenne de référence, évaluée à 118 mmHg, passe successivement à 109 mmHg, puis à 72 mmHg; ce qui correspond à une réduction qui se situe entre 8 et 39 %.

Cette hypotension dose-dépendante observée est parfaitement réversible en moins de deux (2) minutes pour des concentrations strictement inférieures à 5.10^{-3} mg /kg de p.c. Pour les doses supérieures, la réversibilité totale n'est obtenue qu'au bout de dix (10) minutes environ (figure 14 ; A₅ et A₆).

La courbe la figure 14B traduit le pourcentage de variation de la pression artérielle (hypotension), en fonction du logarithme de la concentration d'ACh pour trois (3) expériences. Elle a une allure sigmoïde avec une CE₅₀ estimée à $3,2.10^{-5}$ mg/kg de p.c.

3 - Effets comparés des interactions EAPB-Atropine et ACh-Atropine sur la pression artérielle de lapin

La figure 15 (A₁ et A₂) montre l'effet de EAPB seul, à 4,73 mg/kg de p.c., et, après une injection d'Atropine à 5.10^{-6} mg/kg de p.c. L'ampleur de l'hypotension est plus accentuée puisque son niveau passe de 30 mmHg à 42 mmHg, soit une augmentation de 40 %.

L'expérience de la figure 15 (B₁ et B₂) a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment mais avec l'ACh. L'injection d'Atropine permet d'observer une réduction de l'effet hypotenseur de l'ACh au niveau de la pression artérielle de lapin. En effet, le niveau d'hypotension passe de 38 mmHg à 24 mmHg soit une réduction de 37 %.

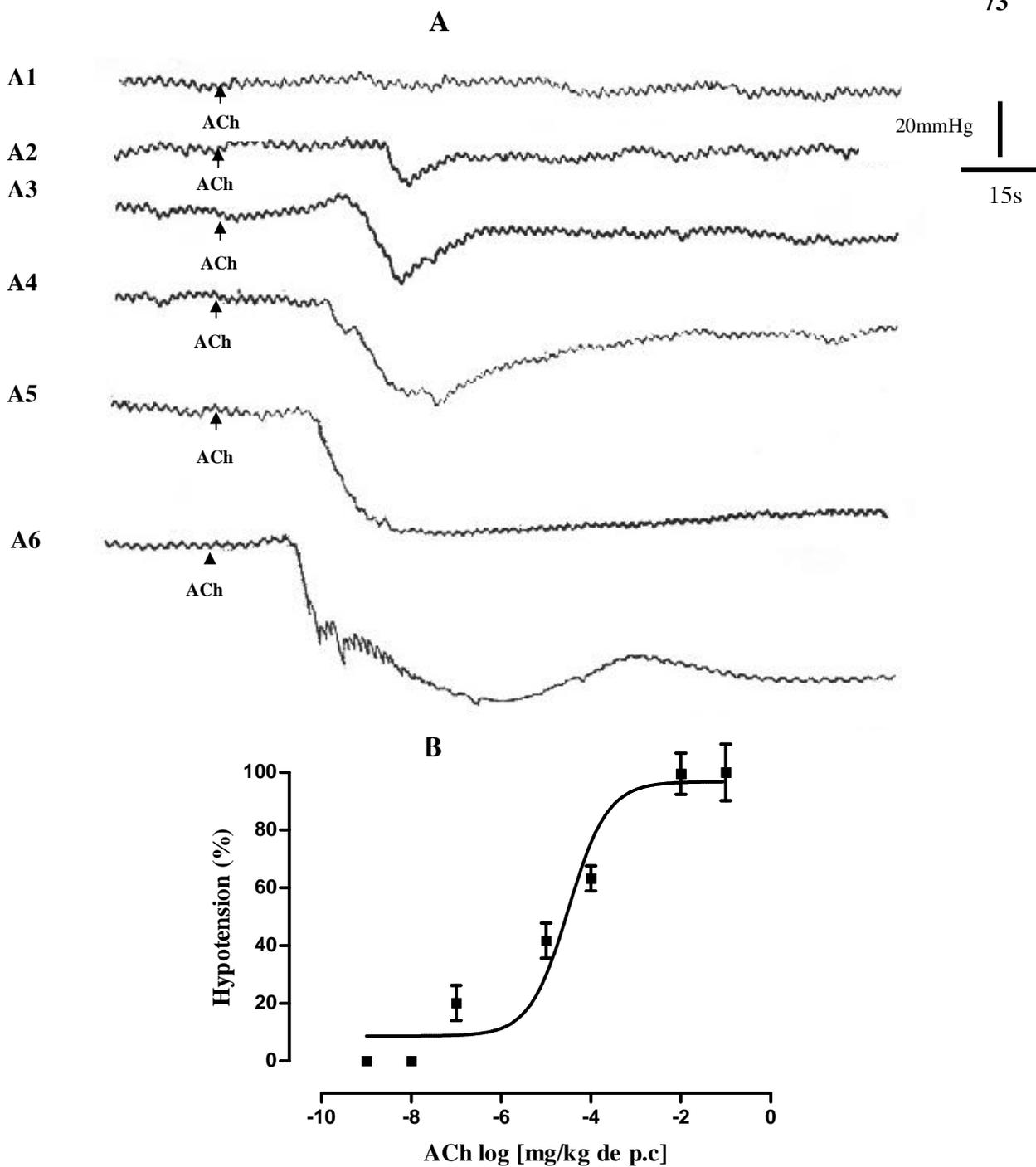


Figure 14 : Effet de l'acétylcholine (ACh) sur la pression artérielle de Lapin

A: Effet dose-réponse de l'acétylcholine (ACh) sur la pression artérielle de Lapin

Les flèches indiquent le moment de l'injection d'ACh.

A1 à A6: Effets de ACh à $5 \cdot 10^{-9}$ (A1); $5 \cdot 10^{-8}$ (A2); $5 \cdot 10^{-6}$ (A3); $5 \cdot 10^{-5}$ (A4); $5 \cdot 10^{-3}$ (A5) et $5 \cdot 10^{-2}$ (A6) mg/kg de poids corporel

B: Evolution de l'hypotension en fonction du logarithme la concentration de ACh

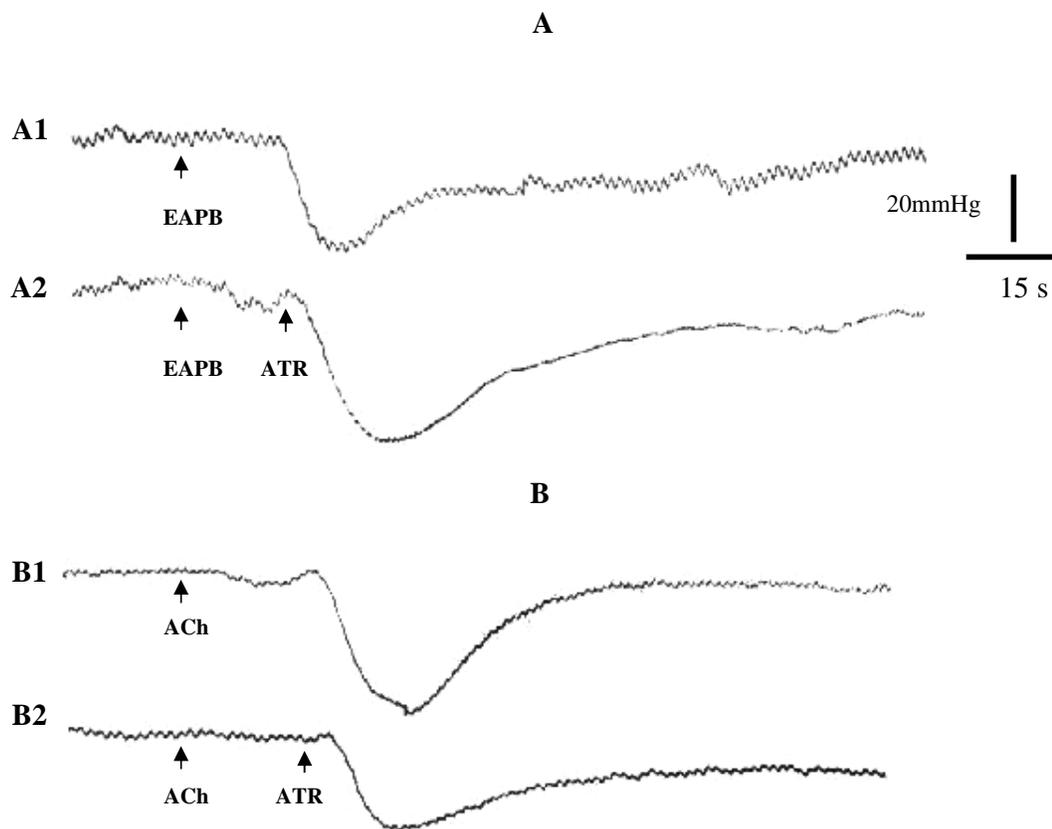


Figure 15 : Interactions EAPB – Atropine (A) et acétylcholine – atropine (B) sur la pression artérielle de Lapin

Série A : Interaction EAPB – ATR

A1 : Effets de EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel (après la flèche)

A2 : Effets de EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel (1^{ère} flèche) suivi de l'injection d'ATR à $5 \cdot 10^{-6}$ mg/kg de poids corporel (2^{ème} flèche)

Série B : Interaction ACh – ATR

B1 : Effets de ACh à $5 \cdot 10^{-5}$ mg /kg de poids corporel (après la flèche)

B2 : Effets de ACh à $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel (1^{ère} flèche) suivi de l'injection d'ATR à $5 \cdot 10^{-6}$ mg /kg de poids corporel (2^{ème} flèche)

4 - Interactions EAPB- ACh et EAPB-stimulation du nerf X et du De Cyon sur la pression artérielle de lapin

4 – 1 Interaction EAPB –ACh sur la pression artérielle de lapin

L'ACh à 5.10^{-5} mg / kg de p.c. (figure 16A) et EAPB à 4,73 mg/ kg de p.c. (figure 16B), induisent respectivement des niveaux d'hypotension de 30 et 24 mmHg.

Par la suite, l'injection de ACh en présence de EAPB, permet l'enregistrement d'une hypotension de 24 mmHg (figure 16C) comme dans le cas de EAPB seul. Par contre, l'injection de EAPB en présence de ACh induit une hypotension plus accrue de 40 mmHg (figure 16D) soit pratiquement deux fois celle de EAPB seul.

La réversibilité des effets de ces interactions est particulièrement plus longue pour ACh-EAPB que pour EAPB-ACh (figure 16 C et D). L'intensité de l'hypotension induite par l'action des diverses substances et leurs interactions, respecte l'ordre croissant suivant : EAPB<ACh<EAPB-ACh<ACh-EAPB.

4 - 2 Interaction EAPB-stimulation du nerf vague et du De Cyon sur la pression artérielle de lapin

L'injection intraveineuse de EAPB à 4,73 mg/kg de p.c. induit une hypotension de 18 mmHg (figure 17A). La stimulation du nerf X (figure 17B1) et du nerf De Cyon (figure 17C1) induit une hypotension de niveau respectivement égal à 20 et 10 mmHg. La durée de la stimulation est déterminée par l'amorce du retour de la pression artérielle à sa valeur de référence. Si la stimulation des nerfs est entreprise environ dix (10) secondes après l'injection de EAPB, alors le niveau de l'hypotension enregistrée est de 16 mmHg pour le nerf X (figure 17B2) et 6 mmHg pour le nerf De Cyon (figure 17C2).

Lorsque la stimulation des nerfs précède, d'environ dix (10) secondes, l'injection de EAPB à 4,73 mg /kg de p.c, les niveaux d'hypotension observée sont respectivement de 22 mmHg pour le nerf X (figure 17B3) et 12 mmHg pour le nerf De Cyon (figure 17C3).

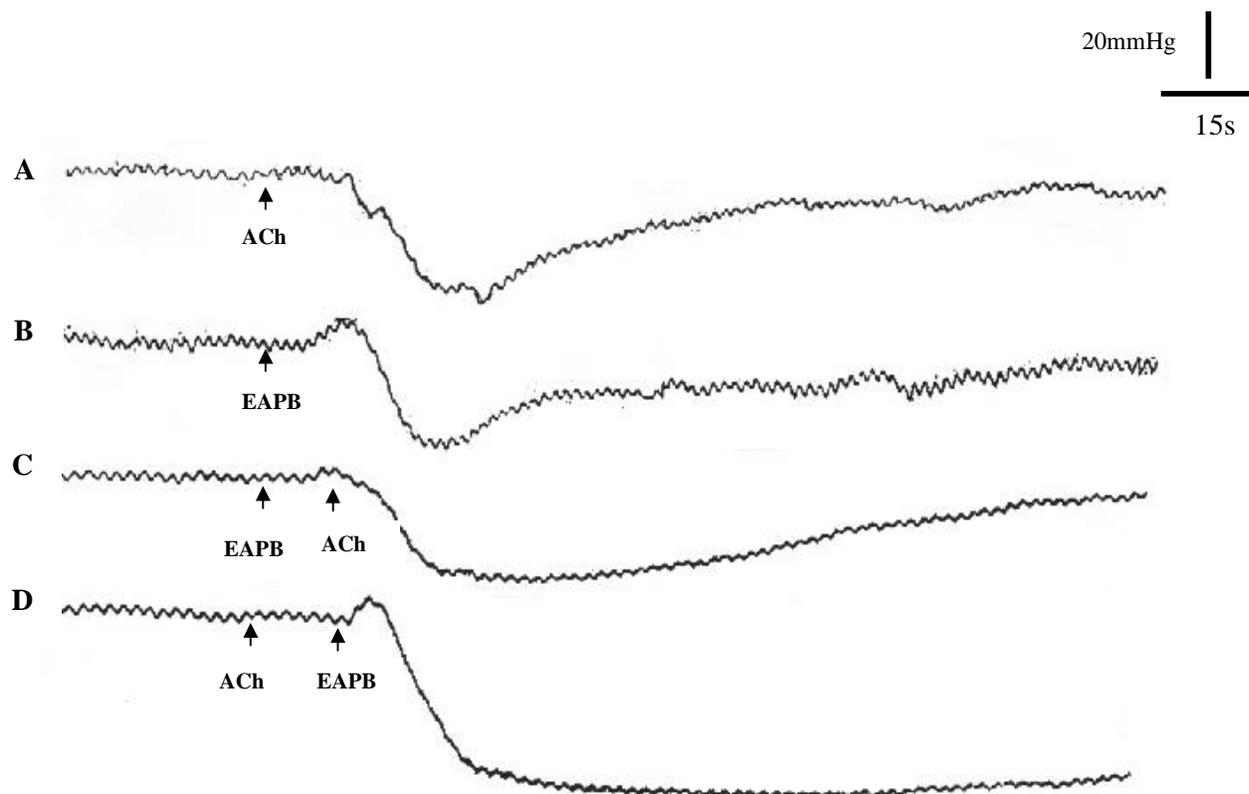


Figure 16 : Interaction Acétylcholine – EAPB sur la pression artérielle de Lapin

- A: Effets de ACh à $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel (après la flèche)*
B: Effets de EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel (après la flèche)
C: Effets de ACh à $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel (après la 2^{ème} flèche) après l'injection de EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel (1^{ère} flèche)
D: Effets de EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel (après la 2^{ème} flèche) après l'injection de ACh à $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel (1^{ère} flèche)

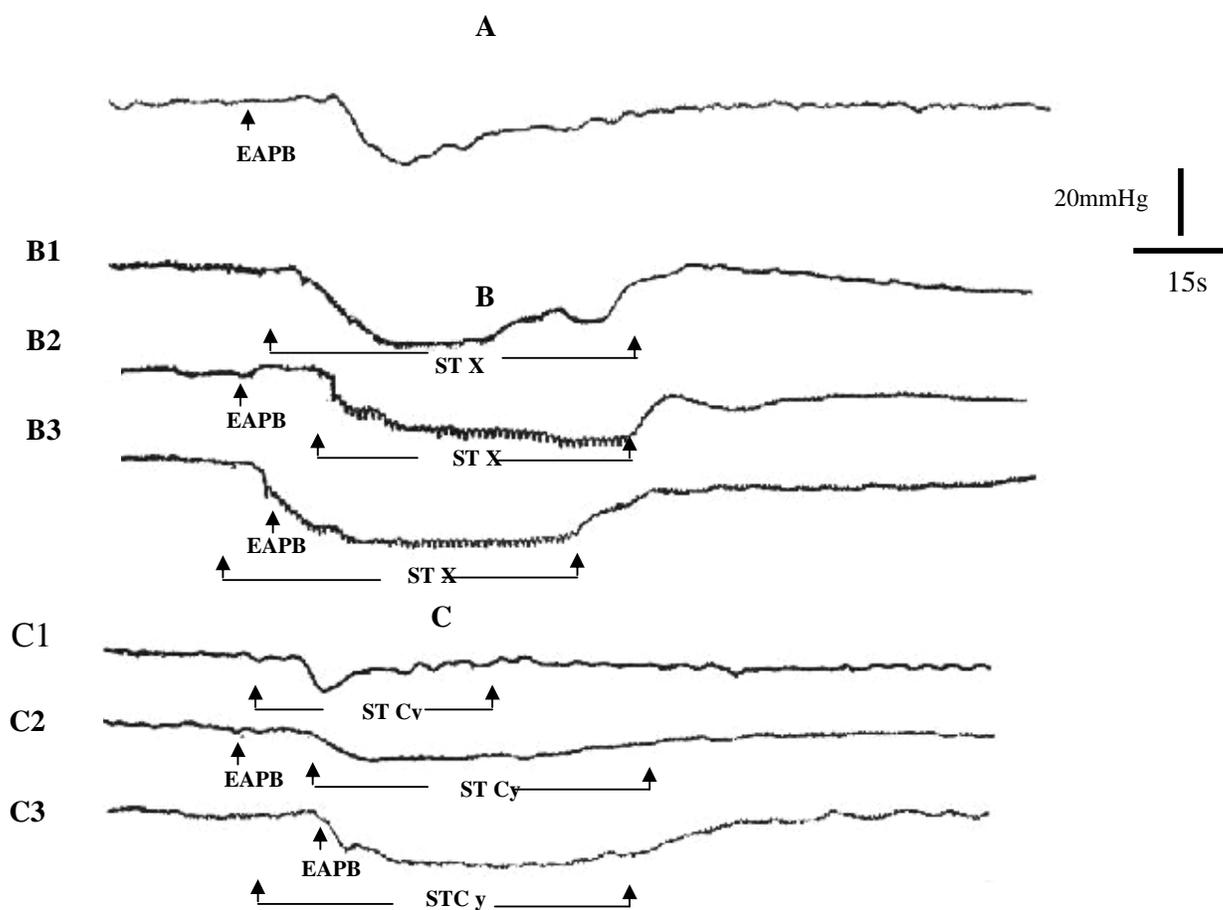


Figure 17 : Interaction EAPB – Stimulation des nerfs X et De Cyon sur la pression artérielle de Lapin

A : Effets de EAPB après la flèche

Série B : Interaction EAPB – Stimulation du nerf X

B1 : Effets de la stimulation du nerf X (après la 1^{ère} flèche)

B2 : Effets de la stimulation du nerf X (2^{ème} flèche) après l'injection de EAPB (4,73 mg/kg de poids corporel) (1^{ère} flèche).

B3 : Effets de EAPB (4,73 mg/kg de poids corporel) (2^{ème} flèche) après stimulation du nerf X (1^{ère} flèche)

Série C : Interaction EAPB – stimulation du nerf de De Cyon

C1 : Effets de la stimulation du nerf de De Cyon après la 1^{ère} flèche

C2 : Effets de la stimulation du nerf de De Cyon (2^{ème} flèche) après l'injection de EAPB (4,73 mg/kg de poids corporel) (1^{ère} flèche).

C3 : Effets de EAPB (4,73 mg/kg de poids corporel) (2^{ème} flèche) après stimulation du nerf De Cyon (1^{ère} flèche)

5 - Discussion-Conclusion

Nos résultats montrent que EAPB induit une hypotension dose- dépendante. Cette action est semblable à celle induite par l'ACh et certaines substances cholinomimétiques telles que *Musanga cecropioides* (KAMANYI *et al.*, 1995), *Mareya micrantha* (ABO *et al.*, 2000), *Caesalpinia bonduc* (DATTE *et al.*, 1997), *Jatropha gossipiifolia* (TRAORE *et al.*, 1999), *Bidens pilosa* (DIMO *et al.*, 1999; KOUAKOU *et al.*, 2007), *Lantana camara* (BELEMTUGRI *et al.*, 2001), *Morinda morindoïdes* (N'GUESSAN *et al.*, 2004).

L'évolution de la pression artérielle du lapin en fonction du logarithme de la concentration de EAPB, d'une part et de l'ACh d'autre part, décrit une courbe sigmoïde; ce qui permet de dire que l'évolution de l'activité des deux substances (EAPB et ACh) passe par des récepteurs membranaires. En effet, l'ACh, en se fixant sur les récepteurs muscariniques cardiaques M₂ (FIELDS *et al.*, 1978; NARGEOT, 1978 NODA *et al.*, 1983; AKAHANE *et al.*, 1990 ; DHEIN *et al.*, 2001) et vasculaires M₃ (VANHOUTTE 1976; LOGOTHETIS *et al.*, 1987; DOODS *et al.*, 1989; STOLL et SPECTOR, 1989; NEAL, 1997) induit une cardioinhibition et une vasodilatation aboutissant à une hypotension.

La différence importante entre les CE₅₀ peut s'expliquer par la différence d'efficacité intrinsèque de chaque substance (EAPB et ACh).

L'interaction atropine-EAPB se traduit par une potentialisation de l'effet hypotenseur de EAPB. L'interaction de l'atropine à 5.10⁻⁶ mg/kg de p.c. avec l'ACh, indique que la concentration de l'atropine n'est pas efficace pour supprimer totalement l'effet de l'ACh à 5.10⁻⁵ mg/kg de p.c. Le choix de cette concentration est voulu pour éviter l'effet induit de l'atropine sur la pression artérielle. Par contre, à cette concentration, il permet de mettre en évidence son action inhibitrice de l'effet de l'ACh et potentialisatrice de l'effet hypotenseur de EAPB. L'atropine, inhibiteur compétitif des récepteurs cholinergiques muscariniques (HENRI, 1977; ALBERT *et al.*, 1990; NEAL, 1997) révèle que les sites d'action de l'ACh sont entièrement différents de ceux de l'EAPB. Le mécanisme d'action de EAPB sur la pression artérielle n'implique pas des récepteurs cholinergiques muscariniques. Cette substance ne contient certainement pas de principes actifs cholinomimétiques.

De plus, l'idée de récepteurs cholinergiques nicotiques est à écarter dans la mesure où l'interaction de EAPB sur ces sites aurait produit une hypertension liée à une cardioaccélération.

L'interaction EAPB -ACh indique dans un premier temps, lorsque l'injection de EAPB précède celle de l'ACh, que l'hypotension induite est du même niveau qu'avec EAPB seul. Lorsque l'ordre d'injection des deux substances est inversé, l'hypotension enregistrée est pratiquement deux fois

plus importante que celle observée précédemment. Cela pourrait indiquer que dans le premier type d'interaction (EAPB-ACh), l'acétylcholine n'aurait aucun effet sur l'action de EAPB. Par contre, dans la seconde interaction (ACh-EAPB), l'effet hypotenseur est potentialisé (par un facteur 2 pour EAPB ou 1,5 pour ACh). Les effets de ces interactions sont confirmés par la stimulation du nerf moteur (X) et du nerf sensitif De Cyon du système parasympathique qui, lors de leur activation, libèrent de l'ACh au niveau du cœur. Cependant, que ce soit en présence d'ACh ou de la stimulation des nerfs (X) et De Cyon, l'hypotension n'est exacerbée que si l'effet de l'ACh précède celui de EAPB.

Cette observation, ajoutée au fait que l'atropine n'inhibe nullement l'hypotension induite par EAPB, permet de suggérer l'existence de sites de fixation différents pour ACh et EAPB.

Des effets hypotenseurs indépendants des récepteurs cholinergiques muscariniques ont été rapportés par MARTIN *et al.* (1992), ABO *et al.* (2000), GILANI *et al.* (2000), LEE *et al.* (2001), YAPO *et al.* (2002), SAMSON *et al.* (2003), SRINIVAS *et al.* (2003) et (SOUZA, 2005). EAPB pourrait agir, soit comme un β -bloquant (DURAO *et al.*, 1977; NIES, 1977 ; WATANABE *et al.*, 1978; MARQUEZ *et al.*, 1982 et WITCHITZ, 1994), soit comme une substance anticalcique (KARAKI et MITSUI., 1988; KARAKI et WEISS., 1988; VANHOUTTE, 1988; CARON *et al.*, 1993 ; LAURENT *et al.*, 1994; BERDEAUX, 1995; COHEN, 1997). Dans l'un ou l'autre cas, on aboutit à une hypotension. Cette hypothèse pourrait être considérée dans les expériences qui suivent afin de mettre en évidence les effets éventuels de EAPB d'une part sur les récepteurs β adrénergiques et, d'autre part, sur les canaux calciques.

C - Influence du propranolol et de EAPB sur l'hypertension induite par l'adrénaline

1- Interaction propranolol-adrénaline sur la pression artérielle de lapin.

1-1 Effet du propranolol sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline

La figure 18 représente un enregistrement type de l'effet du propranolol sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline.

La valeur de la pression artérielle normale du lapin utilisé dans cette expérience est de 100 mmHg. L'adrénaline, injectée à la dose de $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de p.c., induit une hypertension de 25 mmHg (figure 18A). La réversibilité totale est atteinte après 124 s. Les valeurs initiales de référence sont donc pour l'amplitude 125 mmHg et pour la durée 124 s.

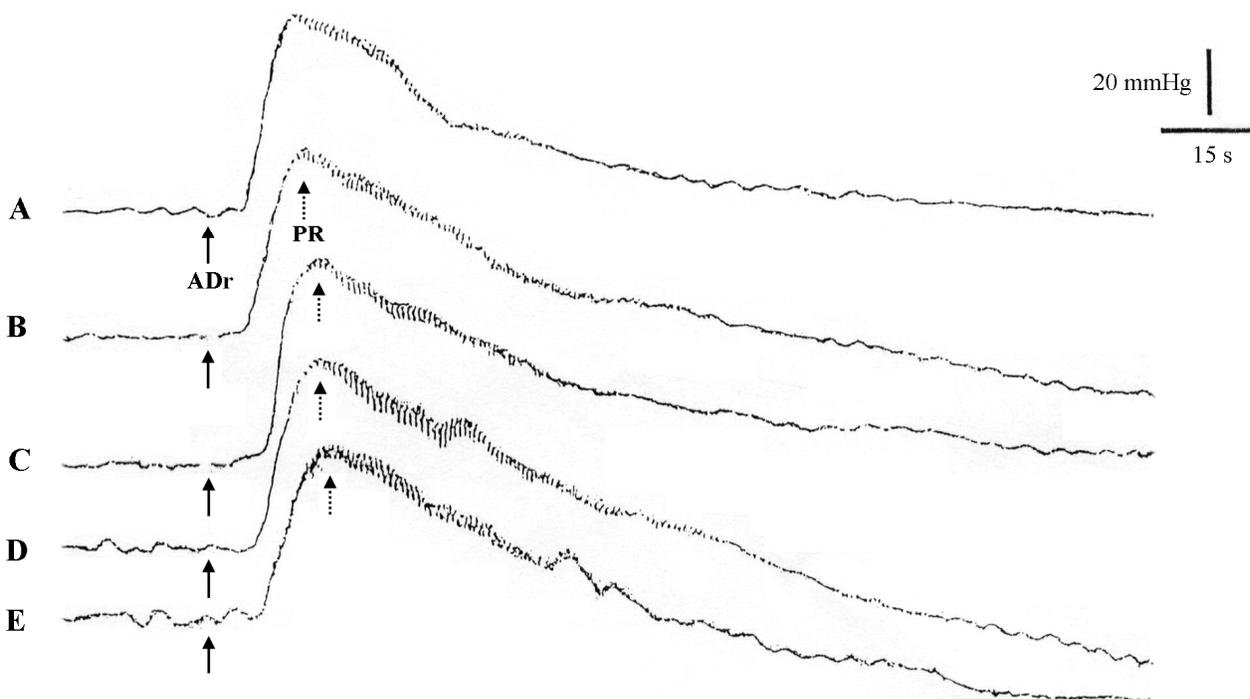


Figure 18 : Interaction Propranolol (PR)-Adrénaline (ADr) sur la pression artérielle de Lapin

Dans cette série d'enregistrements, la flèche en trait plein représente l'injection de l'adrénaline (ADr) et celle en pointillée, l'injection du propranolol (PR) au pic de l'effet de ADr

A: Enregistrement test de l'effet de ADr à 5.10^{-3} mg/kg de poids corporel (après la flèche).

B à E: Effet de ADr à 5.10^{-3} mg/kg de poids corporel après la première flèche, suivi de celui de PR au pic de l'effet de ADr aux concentrations respectives de 5.10^{-7} , 5.10^{-6} , 5.10^{-3} et 5.10^{-2} mg/Kg de poids corporel.

Dans cette série d'expériences qui vont suivre, l'amplitude de 125 mmHg demeure la même. L'injection des doses de propranolol se fait au pic ou sommet de l'hypertension induite par l'adrénaline à 5.10^{-3} mg/kg p.c.

Dans ces conditions, les doses croissantes de propranolol (5.10^{-7} à 5.10^{-2} mg/kg p.c.), réduisent la durée de la réversibilité de l'hypertension respectivement de 116s, 109s, 80s et 67s (figure 18B à E); soit une réduction de l'hypertension respectivement de 6,5 %, 12 %, 35,5 % et 46 % comparativement à l'effet de l'adrénaline seule. L'effet est donc dose dépendant.

En effet, la courbe d'évolution du pourcentage de la durée de l'hypertension induite par une dose d'adrénaline (5.10^{-3} mg/kg p.c) en fonction du logarithme des concentrations croissantes de propranolol (figure 19) présente une allure sigmoïde avec une CE_{50} égale à 2.10^{-3} mg/ kg p.c.

1-2 Influence d'une association propranolol-adrénaline sur la pression artérielle de lapin

La figure 20 montre l'influence de la solution de propranolol et d'adrénaline sur la pression artérielle. La concentration d'adrénaline est unique (5.10^{-3} mg/kg p.c.) alors que les doses de propranolol sont croissantes. La valeur de la pression artérielle initiale est de 110 mmHg.

La figure 20A montre l'hypertension induite par l'adrénaline seule avec une valeur de 27 mmHg ; la réversibilité totale est atteinte après 100s. La pression artérielle de référence dans la série suivante est 137 mmHg.

L'injection de la solution adrénaline- propranolol (aux concentrations croissantes précédentes) induit une réduction dose dépendante de l'amplitude l'hypertension (figure 20B à E). En effet, l'hypertension (27 mmHg) induite par l'adrénaline seule, passe successivement à 25, 24, 18 à 15 mmHg, soit une réduction de l'hypertension respectivement de 7, 11, 33 et 44 % comparativement à l'effet de l'adrénaline seule. La courbe (figure 21) représentant le pourcentage de réduction de l'amplitude de l'hypertension en fonction du logarithme de la concentration est sigmoïde. La CE_{50} est égale à

2.10^{-3} mg/kg p.c. De même, la durée de l'hypertension, pour les mêmes concentrations, est respectivement 80, 60, 55 et 45s, soit une réduction respective de 20, 40, 45 et 55%. La courbe (figure 22) traduisant le pourcentage de réduction de la durée de l'hypertension en fonction du logarithme de la concentration de propranolol présente également une allure sigmoïde avec une CE_{50} égale à $1,75.10^{-6}$ mg/kg p.c.

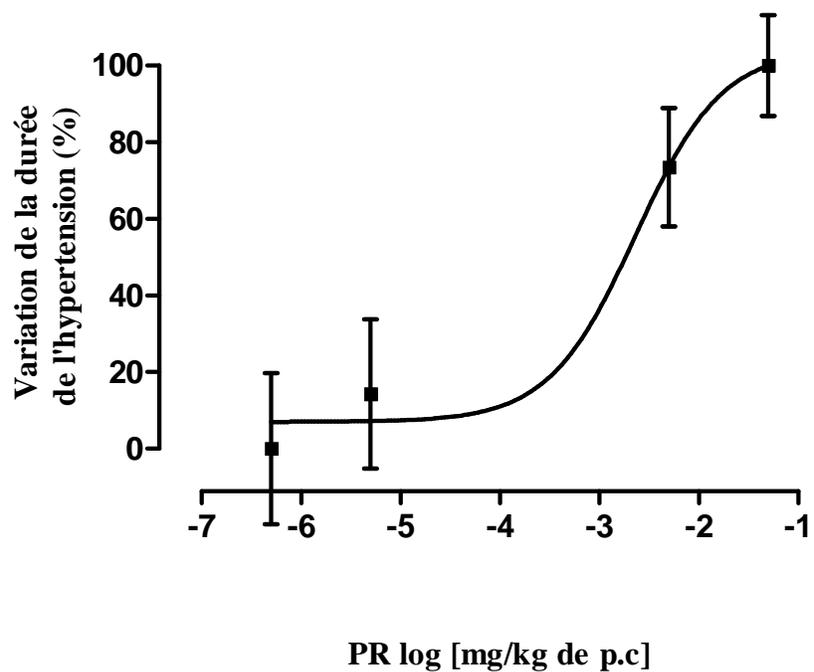


Figure 19: Influence du propranolol sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline

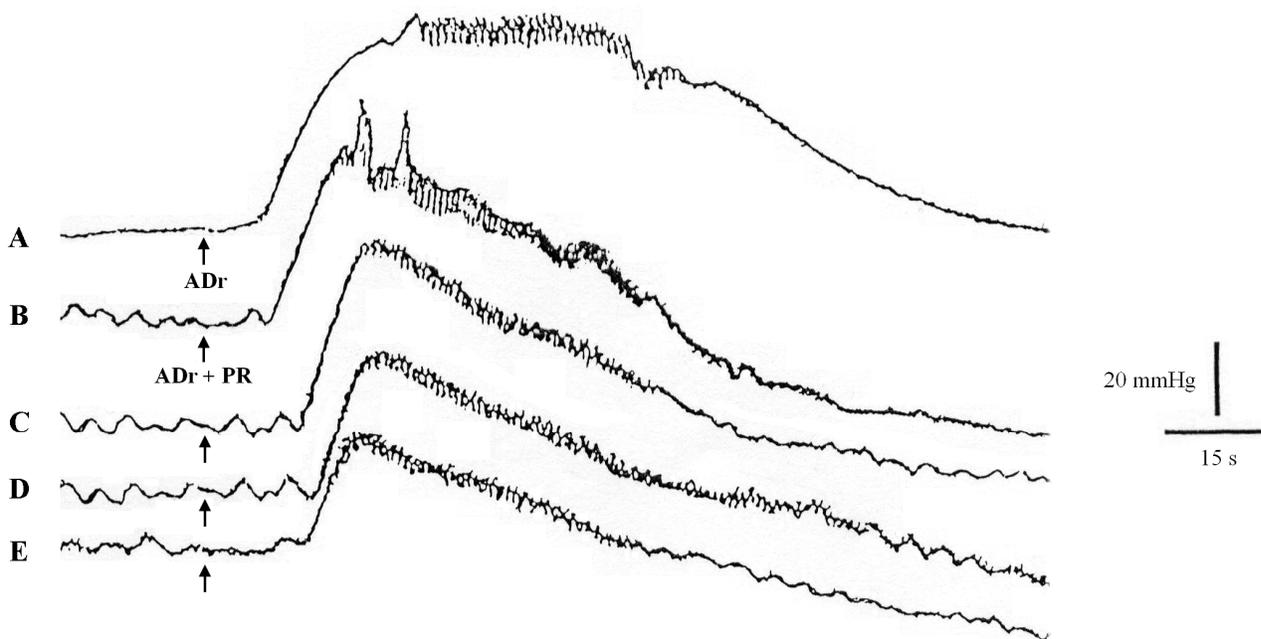


Figure 20 : Interaction Adrénaline (ADr) – Propranolol (PR) sur la pression artérielle de Lapin.

A : Enregistrement test de l'effet de ADr à 5.10^{-3} mg/kg de poids corporel (après la flèche)
Série B à E: Injection de la solution Adrénaline-propranolol avec la concentration d'ADr fixe (5.10^{-3} mg/kg de poids corporel) et des concentrations de propranolol variables (B: 5.10^{-7} , C : 5.10^{-6} , D : 5.10^{-3} et E : 5.10^{-2} mg/kg de poids corporel).

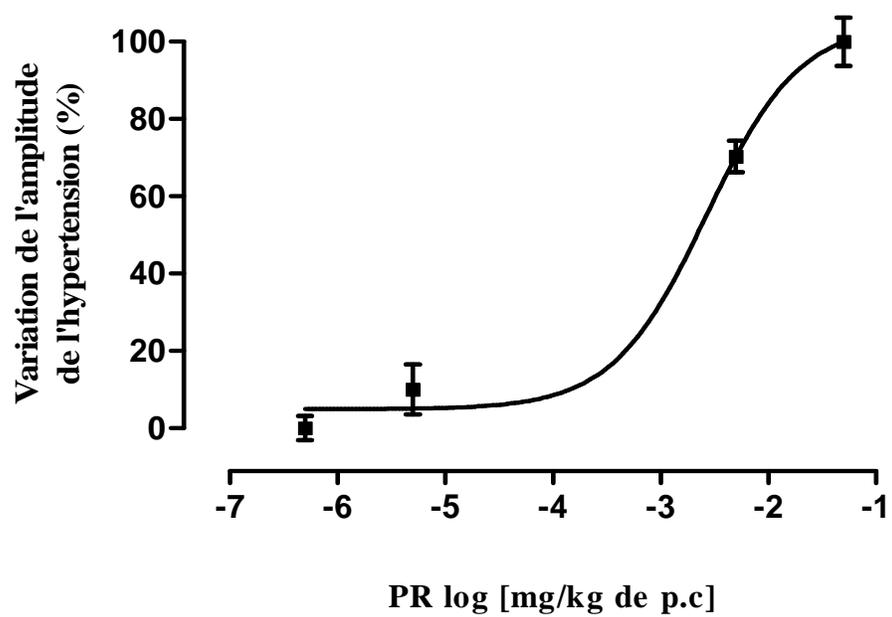


Figure 21: Influence d'une solution PR-ADr sur l'amplitude de l'hypertension

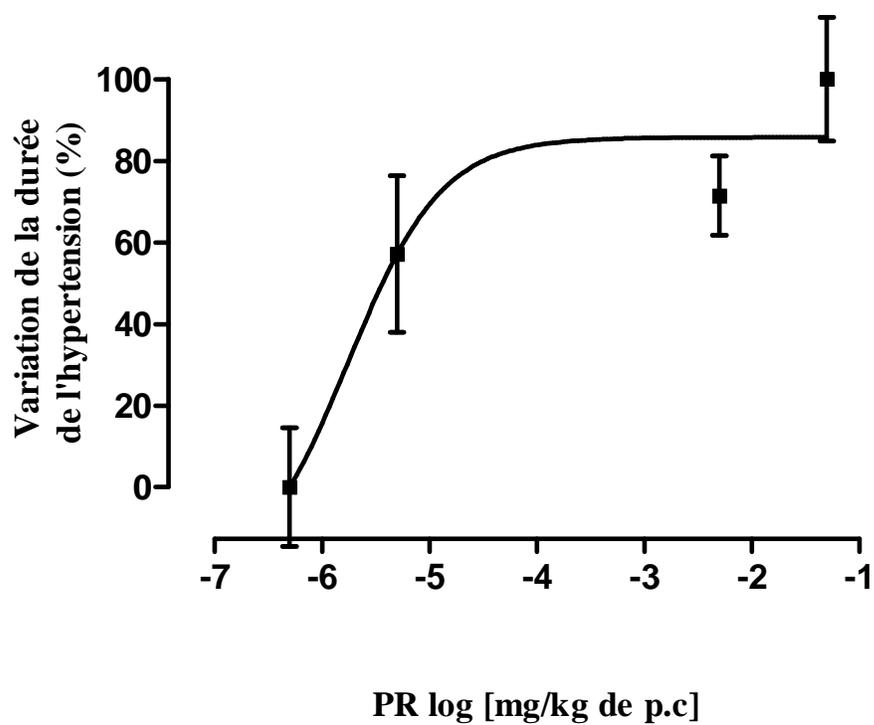


Figure 22: Influence d'une solution PR-ADr sur la durée de l'hypertension

2- Interaction EAPB – Adrénaline (ADr) sur la pression artérielle de lapin.

2-1 Effet de EAPB sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline

La figure 23 présente l'effet de EAPB sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline.

La pression artérielle moyenne est de 90 mmHg.

L'adrénaline, administrée à la dose de 5.10^{-3} mg/kg p.c., provoque une hypertension de 27 mmHg.

La réversibilité totale est atteinte après 142 s. Les valeurs initiales de référence sont donc pour l'amplitude 117 mmHg et pour la durée 142 s.

Dans cette série d'expériences, les doses de EAPB sont injectées au pic de l'hypertension induite par la dose unique d'adrénaline à 5.10^{-3} mg/kg de p.c.

Dans ces conditions, des concentrations croissantes de EAPB, (0,56, 2,36, 4,73 et 9,40 mg/kg de p.c.), réduisent la durée de l'hypertension respectivement à 132 s (figure 23B), 90s (figure 23C), 58s (figure 23D) et 35s (figure 23E); soit une réduction de l'hypertension respectivement de 7 % 37 %, 59 % et 75 % comparativement à l'effet de l'adrénaline seule.

On note cependant qu'après le retour à la pression de référence, une hypotension secondaire se développe à partir de la dose 2,36 mg/kg p.c. Cette hypotension qui est dose-dépendante perdure pendant environ 15 minutes. La courbe d'évolution du pourcentage de la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline par rapport au logarithme des concentrations croissantes de EAPB (figure 24) présente une allure sigmoïde avec une CE_{50} égale à 3,5 mg/kg de p.c.

2 -2 Influence d'une association adrénaline-EAPB sur la pression artérielle de lapin

La figure 25 illustre l'influence d'une solution adrénaline- EAPB sur la pression artérielle de lapin.

La pression artérielle initiale enregistrée est de 130 mmHg.

L'adrénaline, injectée à la dose de 5.10^{-3} mg/kg de poids corporel, provoque une hypertension de 28 mmHg (figure 25A). La réversibilité totale est atteinte après 96 s.

Pour cette série d'expériences, la solution adrénaline – EAPB injectée est composée d'une dose fixe d'adrénaline et d'une dose variable et croissante de EAPB.

La figure 25 (B à E), présente une série d'hypertensions d'amplitudes décroissantes respectivement de 21, 18, 16 et 12 mmHg correspondant à des réductions de 25, 36 43 et 57%, comparativement à l'effet de l'adrénaline seule.

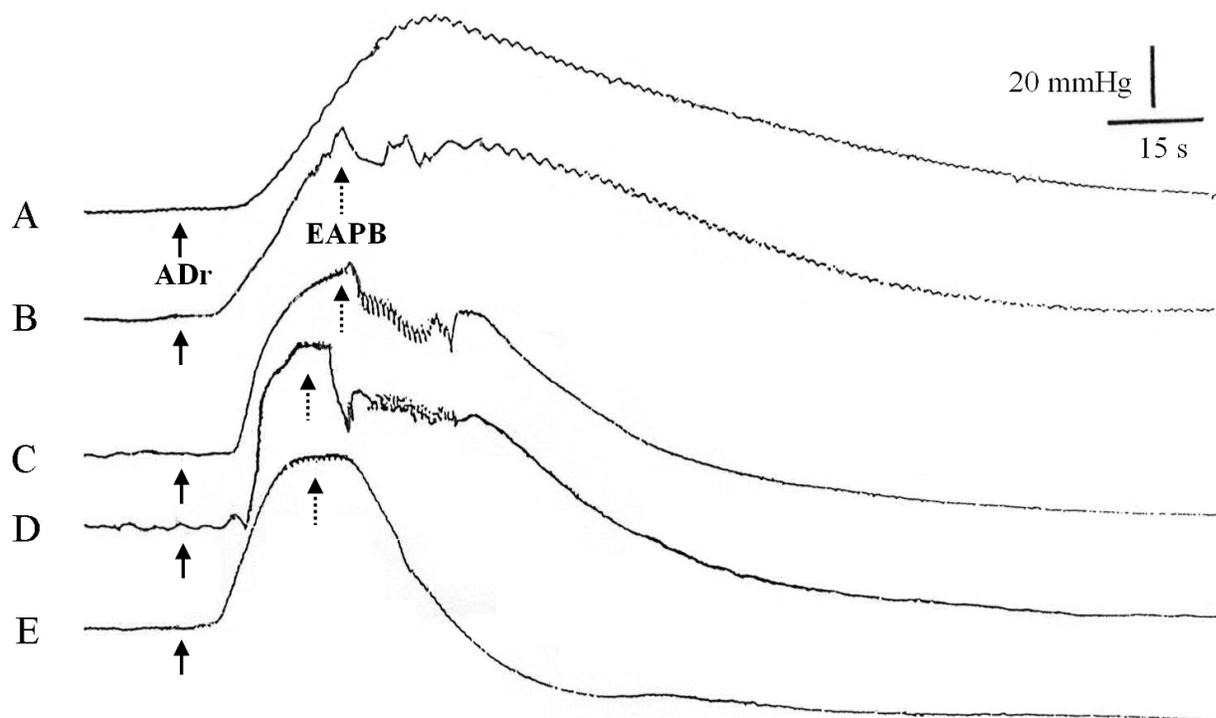


Figure 23 : Interaction Adrénaline (ADr) - EAPB sur la pression artérielle de Lapin.

Dans cette série d'enregistrements, la flèche en trait plein représente l'injection de l'adrénaline (ADr) et celle en pointillé représente l'injection de EAPB au pic de l'effet de ADr .

A: Enregistrement test de l'effet de ADr à $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel (après la flèche).

B à E: Effet de ADr à $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel après la première flèche, suivi de celui de EAPB au pic de l'effet de ADr aux concentrations respectives de 0,56, 2,36, 4,73 et 9,40 mg/kg de poids corporel.

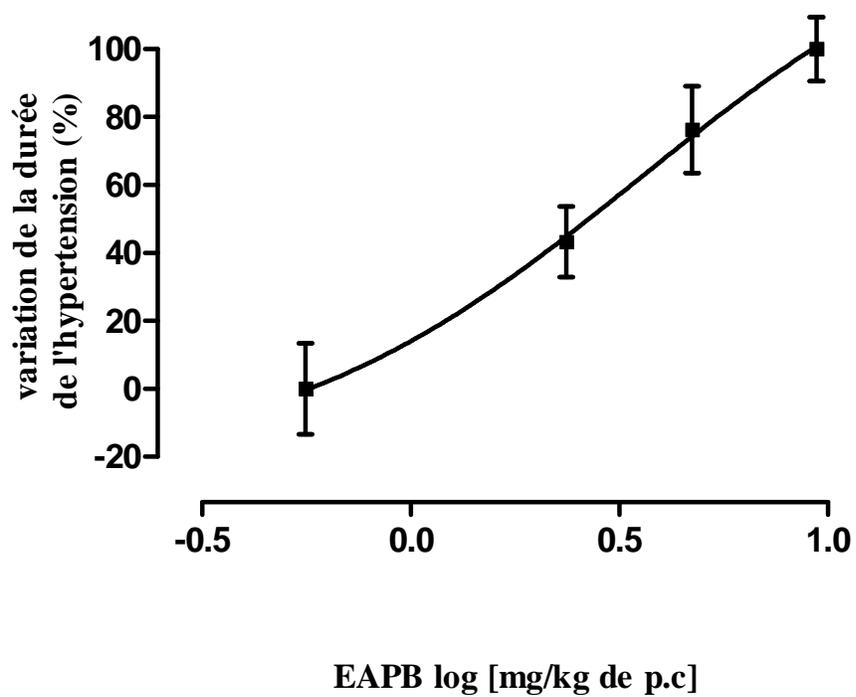


Figure 24: Influence de EAPB sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline

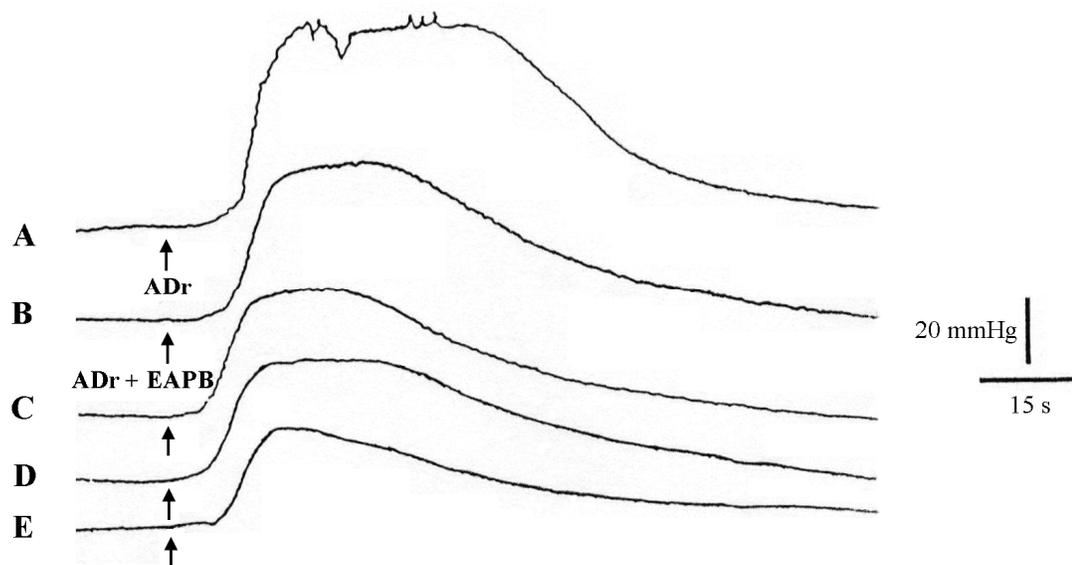


Figure 25 : Interaction Adrénaline (ADr) - EAPB sur la pression artérielle de Lapin

A: Enregistrement test de l'effet de ADr à $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel

(après la flèche).

Série B à E: Injection de la solution Adrénaline -EAPB avec la concentration d'ADr

Fixe ($5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel) et des concentrations de EAPB variables (B: 0,56,

C: 2,36, D: 4,73 et E: 9,40 mg/kg de poids corporel).

La courbe (figure 26) représentant le pourcentage de réduction de l'amplitude de l'hypertension en fonction du logarithme de la concentration est sigmoïde. La CE_{50} est égale à 3,6 mg/kg de p.c. De même, la durée de l'hypertension, pour les mêmes concentrations est respectivement de 80, 75, 67 et 45s, correspondant à des réductions de 17, 22, 30 et 53 %. La courbe (figure 27) de l'évolution du pourcentage de la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline par rapport au logarithme de la concentration EAPB présente également une allure sigmoïde avec une CE_{50} égale à 5,4 mg/kg de p.c.

3- Interaction nifédipine - EAPB sur la pression artérielle de lapin

Dans cette série d'expériences dont les enregistrements types sont présentés à la figure 28, il s'agit de voir si l'effet de EAPB sur la pression artérielle de lapin présente des mécanismes d'action semblables à ceux de la nifédipine, substance hypotensive agissant au niveau des canaux calciques. La valeur de la pression artérielle de référence est de 110 mmHg. EAPB, injecté à la dose de 4,73 mg/kg p.c, induit une hypotension moyenne de 24 mmHg (figure 28A). Après le retour à la valeur de référence, la nifédipine est injectée à la dose de $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg p.c pour ne provoquer qu'une très légère hypotension de 6 mmHg (figure 28B).

Si, suite à l'injection de la nifédipine, EAPB à la dose de 4,73 mg/kg p.c. est administré, alors une forte hypotension de 46 mmHg est enregistrée (figure 28C). Cette hypotension est supérieure à celle induite par chacune des deux substances prises séparément.

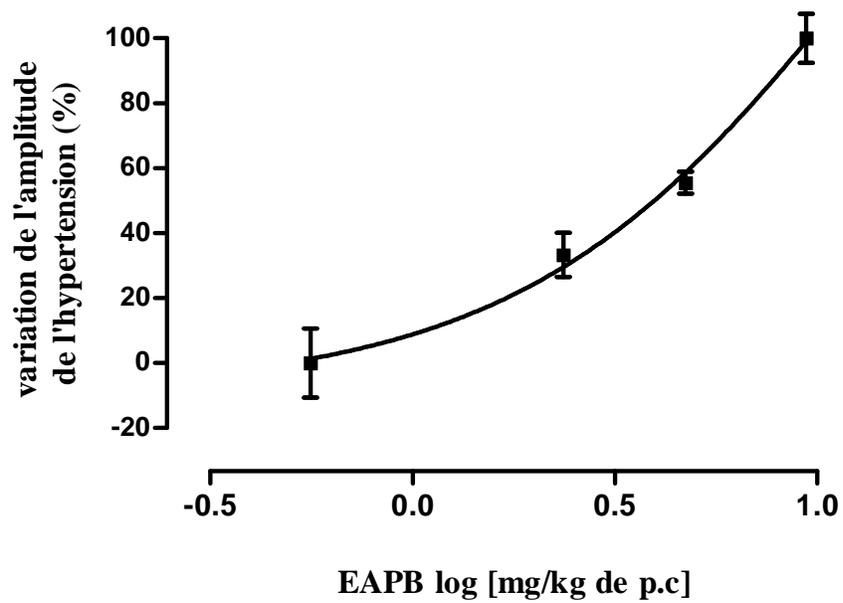


Figure 26: Influence d'une solution ADR-EAPB sur l'amplitude de l'hypertension

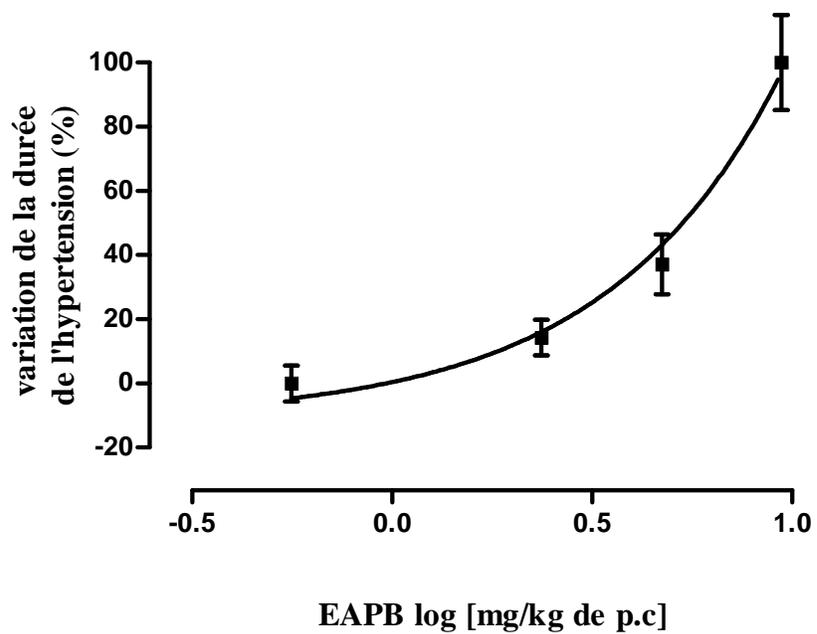


Figure 27: Influence d'une solution ADR-EAPB sur la durée de l'hypertension

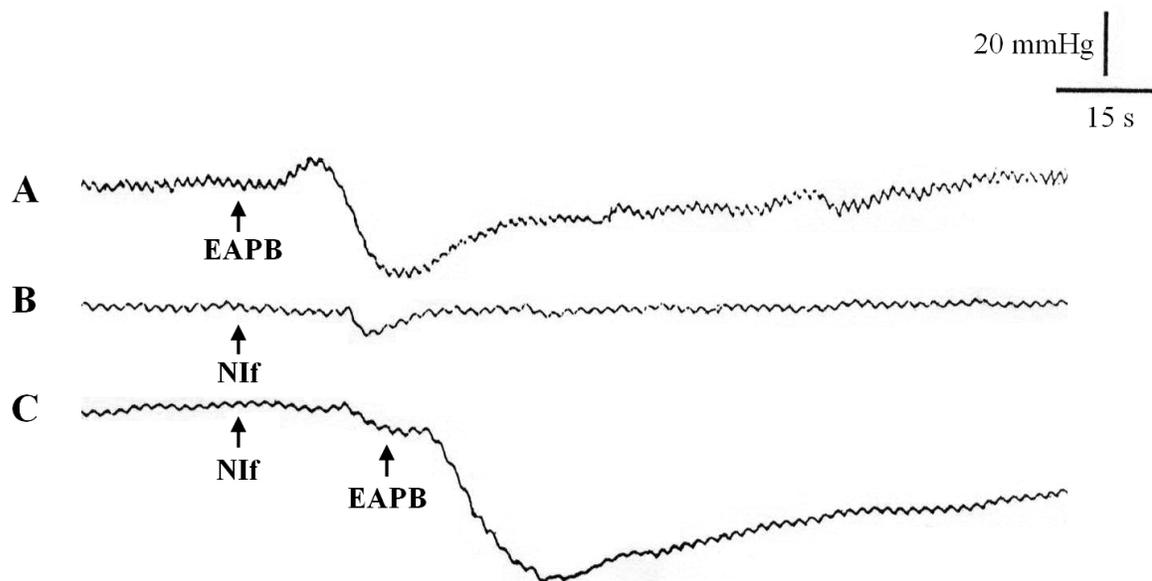


Figure 28 : Interaction Nifédipine (Nif)- EAPB sur la pression artérielle de Lapin

*A: Effet de **EAPB** à 4,73 mg/kg de poids corporel (après la flèche)*

*B: Effet de la **Nifédipine (Nif)** à $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel (après la flèche)*

*C: Effet de **EAPB** à 4,73 mg/kg de poids corporel (après la 2^{ème} flèche) après injection de la **Nif** à $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel (1^{ère} flèche).*

4- Discussion - Conclusion

L'extrait aqueux de *Parkia biglobosa* (EAPB) induit, chez le lapin, une hypotension dose dépendante. Cet extrait contiendrait des principes actifs hypotenseurs. L'interaction atropine-EAPB révèle que cette hypotension n'est pas liée à une activation des cholinoccepteurs de type muscarinique.

L'étude de l'interaction propranolol - adrénaline (agoniste des récepteurs adrénergiques) constitue une approche essentielle pour apprécier la nature de l'hypotension.

Nos résultats ont montré que l'adrénaline, à 5.10^{-3} mg/kg p.c., induit une hypertension chez le Lapin. Dans ces conditions, le propranolol, un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta adrénergiques, réduit, de manière dose dépendante, à la fois la durée et l'amplitude de cette hypertension. L'effet du propranolol sur la durée a tendance à réduire la persistance de l'hypertension.

Comparativement, EAPB réduit, de manière dose dépendante et plus prompte, l'amplitude et la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline. De plus, la réversibilité totale, qui intervient après une hypotension transitoire pourrait mettre en évidence une activité plus intense et plus prolongée de EAPB. Ainsi, les effets sont même plus significatifs qu'avec le propranolol connu pour induire chez l'Homme une hypotension dose dépendante (NIES, 1977). Ces mêmes effets ont été également observés avec l'extrait aqueux de *Caesalpinia bonduc* par DATTE *et al.* (1997) sur la pression artérielle de cobaye.

En effet, l'adrénaline est une substance qui exerce une action hypertensive médiée par deux types de récepteurs : les récepteurs alpha adrénergiques vasculaires et les récepteurs bêta 1 adrénergiques cardiaques (AHLQUIST, 1948 et 1982).

Sur les vaisseaux, l'adrénaline, en stimulant les récepteurs alpha adrénergiques, induit une vasoconstriction responsable de l'hypertension observée, (HENRI, 1977; GALINIER et BOUNHOURE., 1991; ROTH-SCHCHTER *et al.*, 1992; COHEN, 1997, BROWN, 1995, ALMANGE, 1998).

Sur le cœur, la stimulation des récepteurs bêta 1 adrénergiques entraîne des effets inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positifs (HENRI, 1977; BEAN *et al.*, 1984; DUSTING *et al.*, 1984; CASTAIGNE, 1988 ;; WITCHITZ, 1994; BROWN, 1995 et ALMANGE, 1998).

SHANKS (1966), DURAO *et al.* (1977), GIES (1993), BOUIRIN (1994) et SAMSON *et al.* (2003) interprètent l'action du propranolol comme étant une inhibition compétitive des récepteurs bêta adrénergiques et catécholaminergiques. Comme conséquence, le propranolol annihile l'action hypertensive de l'adrénaline (NIES, 1977; WATANABE *et al.*, 1978; MARQUEZ *et al.*, 1982; CASTAIGNE, 1988; WITCHITZ, 1994; COHEN, 1997; NEAL, 1997 et CASTAIGNE, 2000).

Il est prouvé que l'action antihypertensive du propranolol est due en partie à une inhibition compétitive des récepteurs bêta adrénergiques au niveau cardio-vasculaire et au niveau du système rénine - angiotensine - aldostérone (GIRED *et al.*, 1998).

L'inhibition des bêta adrénoccepteurs provoque une réduction de l'activité de l'adénylcyclase, une diminution de la concentration en AMPc dans la cellule et une réduction de la concentration du calcium cytosolique (WITCHITZ, 1994; GUIMARAES et MOURA, 2001).

La similitude entre les effets de EAPB et ceux du propranolol, sur l'hypertension induite par l'adrénaline, laisse suggérer que EAPB agirait sur les mêmes types de récepteurs.

Dans ces conditions, EAPB serait un antagoniste de l'adrénaline sur les récepteurs bêta; ce qui permettrait de le classer parmi les bêta-bloquants.

En effet, l'interaction EAPB – nifédipine révèle une potentialisation par EAPB de l'hypotension induite par la nifédipine.

La nifédipine est un inhibiteur calcique de référence à effet vasculaire prédominant, de la famille des dihydropyridines (COHEN, 1997; GIRED *et al.*, 1998). Or, les inhibiteurs calciques de cette nature inhibent, de façon sélective, l'entrée du calcium dans la cellule musculaire lisse vasculaire au travers des canaux calciques lents ou voltage - dépendants (canaux de type L); il s'en suit une relaxation musculaire, une diminution des résistances périphériques, entraînant une vasodilatation et une chute de la pression artérielle (ANTONIUS *et al.*, 1981; KARAKI et WEISS, 1988; VANHOUTTE, 1988; BERDEAUX, 1995; TRIGGLE, 1995; COHEN, 1997; GIRED *et al.*, 1998; GILANI *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 2001; LEGALEREY, 2001; PARTOUCHE, 2001; TANAKA et SHIGENOBU, 2002; MICHIRU et QUENTIN, 2003).

Ainsi, EAPB, en potentialisant l'effet hypotenseur de la nifédipine à faible dose, accentue l'inhibition de l'influx calcique et confirme son caractère d'inhibiteur calcique.

Nos résultats montrent ainsi que les principes actifs hypotenseurs contenus dans EAPB sont au moins de deux types, l'un bêta bloquant et l'autre anticalcique.

Cette association de plusieurs antihypertenseurs “ bêta bloquants + inhibiteurs calciques ” est une bithérapie souvent utilisée dans le traitement de l'hypertension en cas d'inefficacité partielle de la monothérapie initiale (GIRED *et al.*, 1998).

La régulation de la pression artérielle étant principalement tributaire de l'activité cardiaque et de la résistance vasculaire (STROSBERG, 1993; ANTONY, 1998), l'action hypotensive de EAPB pourrait s'exercer, soit sur l'un ou l'autre de ces deux facteurs, soit sur les deux à la fois.

C'est pourquoi, nous avons entrepris l'étude des effets de cette substance sur l'activité cardiaque; notamment, sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat.

DEUXIEME PARTIE :
EFFETS D'UN EXTRAIT AQUEUX
BRUT D'ECORCE DE TRONC DE
***PARKIA BIGLOBOSA* SUR**
L'ACTIVITE CONTRACTILE
SPONTANEE DU CŒUR ISOLE DE
RAT.

DEUXIEME PARTIE : EFFETS D'UN EXTRAIT AQUEUX BRUT D'ECORCE DE TRONC DE PARKIA BIGLOBOSA SUR L'ACTIVITE CONTRACTILE SPONTANEE DU CŒUR ISOLE DE RAT

A – Effets de l'extrait aqueux brut de *Parkia biglobosa* (EAPB) sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat.

1- Effet dose-réponse de EAPB sur les contractions cardiaques.

Dans cette série d'expériences sur le cœur isolé, l'organe est sensé être débarrassé des traces de EAPB de la dose précédente avant le test de la dose suivante. Cela pour éviter une éventuelle interférence due à l'accumulation de la substance dans les tissus.

Aussi, le test suivant n'est entrepris que lorsque les caractéristiques de référence de l'activité cardiaque (amplitude et fréquence) sont retrouvées avec la solution physiologique de référence.

Au préalable, le stilet est étalonné à l'aide d'une masse marquée de 0,071 g.

Les expériences ont été réalisées à des concentrations de EAPB allant de 10^{-14} à 10^{-4} mg/ml. Les mesures sont effectuées au bout de deux (2) minutes de perfusion.

Les figures 29 et 30 représentent les effets des deux concentrations extrêmes de EAPB (10^{-14} et 10^{-4} mg/ml) sur l'activité contractile du cœur isolé de rat.

On observe une diminution de l'amplitude et la de fréquence des contractions cardiaques (effets inotrope et chronotrope négatifs) respectivement de 7 % et 9 % à 10^{-14} mg/ml et 68 % et 58 % à 10^{-4} mg/ml Le retour à la solution physiologique de référence rétablit les contractions normales.

La figure 31 représente l'effet de EAPB à 10^{-8} mg/ml sur l'activité mécanique du cœur isolé de rat. Ilse traduit par une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 31 % et 17 %. Le retour à la solution physiologique de référence rétablit les contractions normales.

L'ensemble des résultats des expériences dans la gamme de concentrations choisies est consigné dans le tableau V.

La figure 32, réalisée à partir de cinq (5) expériences, montre les variations moyennes de l'amplitude et de la fréquence des contractions du cœur isolé de rat en fonction du logarithme de la concentration de EAPB. On observe, pour l'amplitude et la fréquence, deux courbes sigmoïdes ayant la même allure mais parallèle dans leur partie évolutive avec des EC_{50} respectivement de $1,2 \cdot 10^{-8}$ et $1,6 \cdot 10^{-6}$.

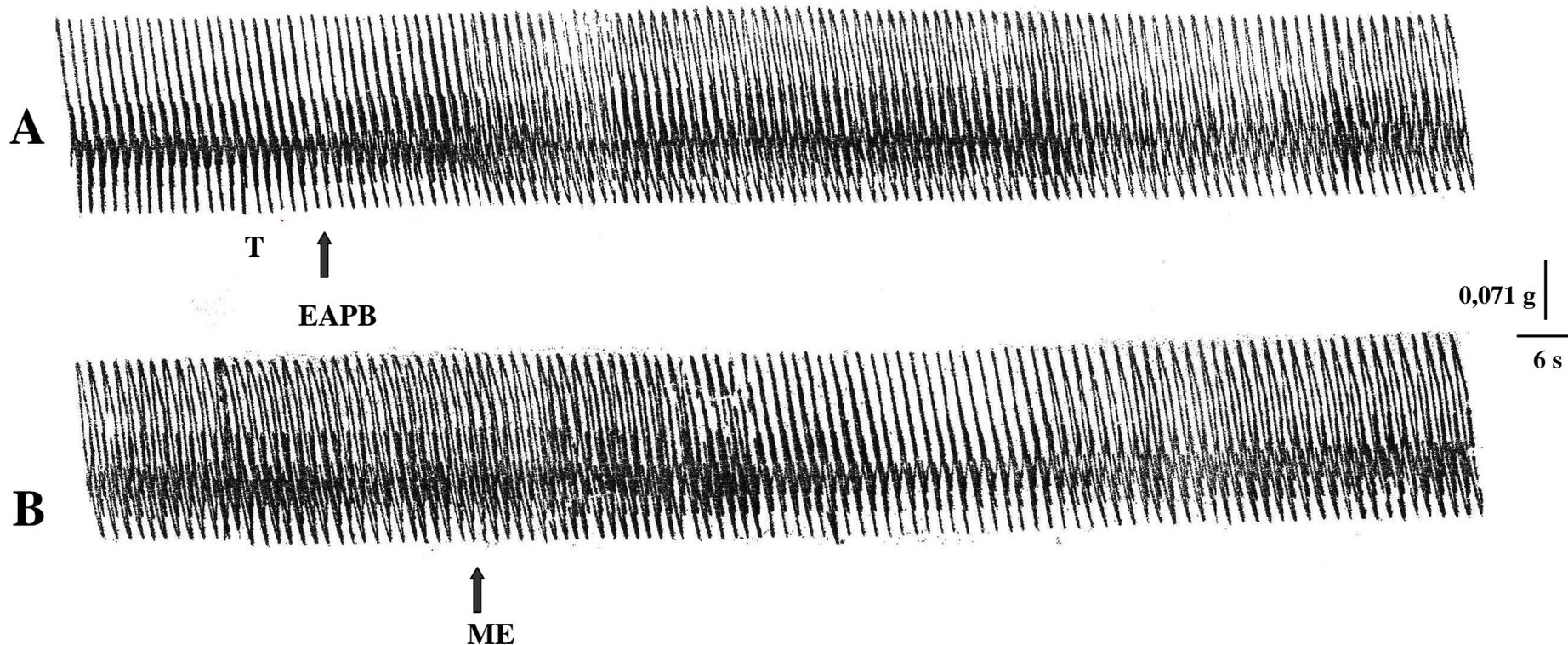


Figure 29 : Effet dose-réponse de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de EAPB (10^{-14} mg/ml)

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

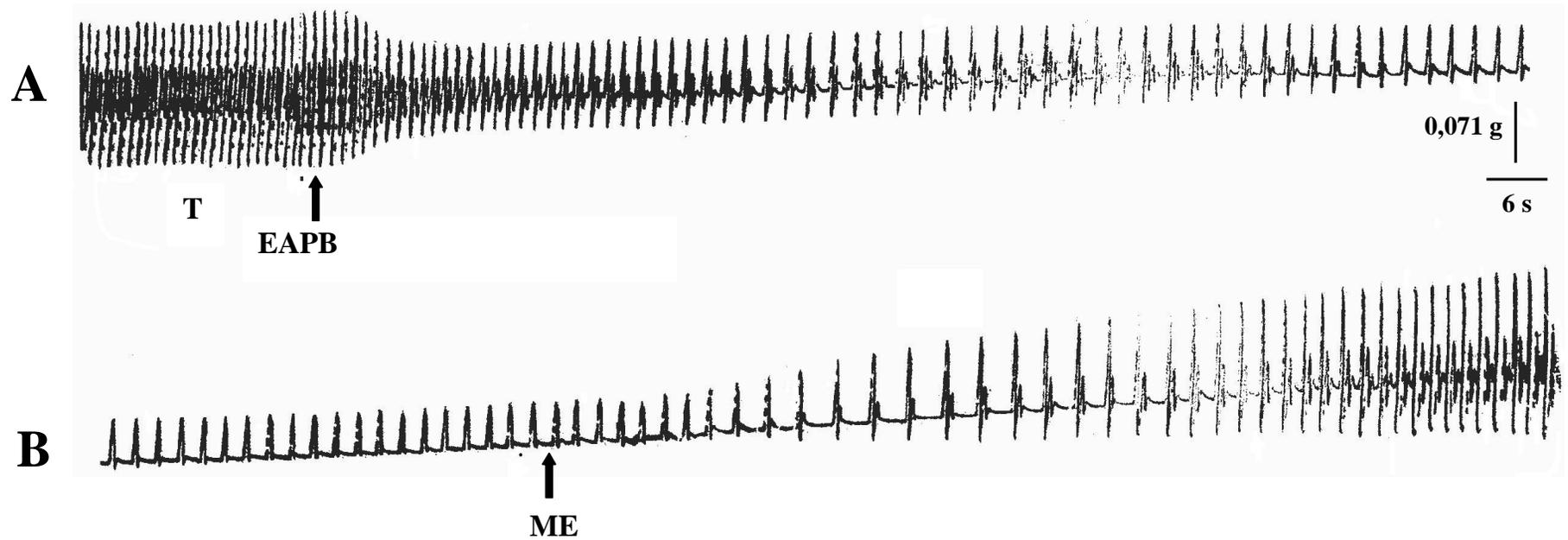


Figure 30 : Effet dose –réponse de EAPB sur l’activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l’effet de EAPB (10^{-4} mg/ml)

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

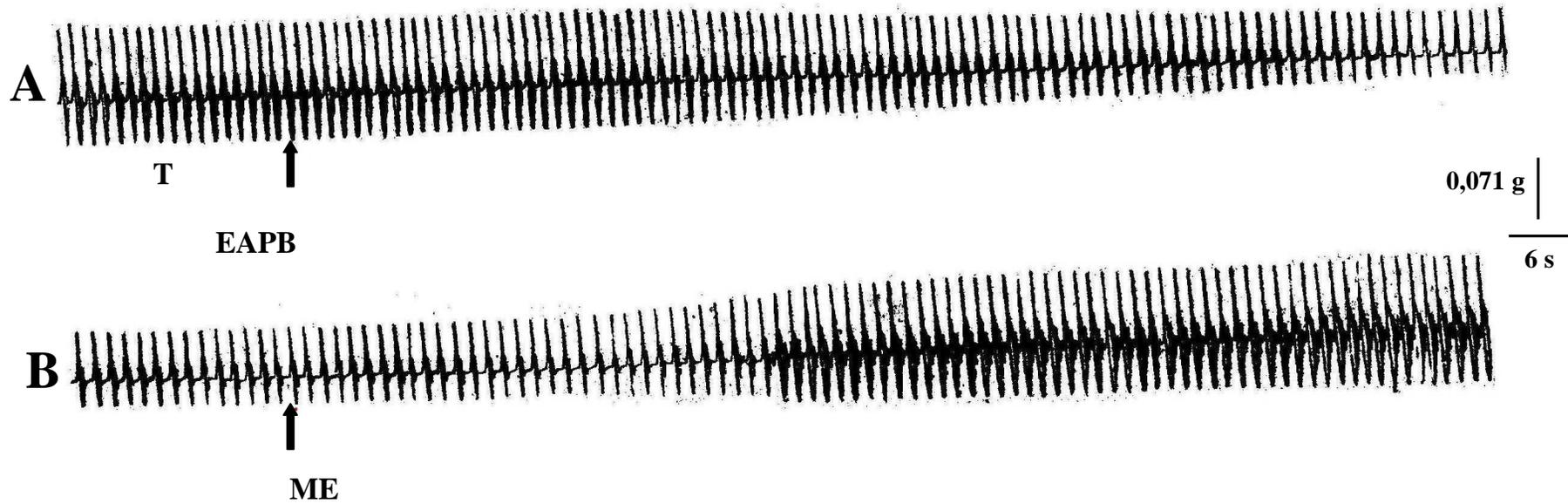


Figure 31 : Effet dose – réponse de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de EAPB (10^{-8} mg/ml)

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

Tableau VII : Variations de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques en fonction de la concentration de EAPB

Concentrations de EAPB (mg/ml)	10^{-14}	10^{-12}	10^{-10}	10^{-8}	10^{-6}	10^{-4}
Effets						
Diminution de l'amplitude (%)	7	17	23	31	38	68
Diminution de la fréquence (%)	9	8	12	17	38	58

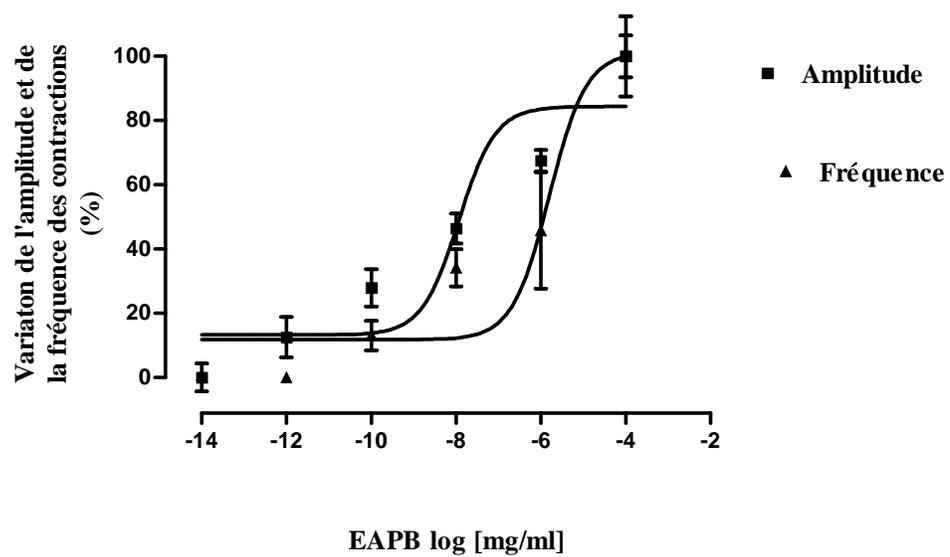


Figure 32: Evolution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques en fonction du logarithme de la concentration de EAPB

Il est à remarquer que les effets de EAPB sont totalement réversibles dans la gamme de concentrations choisies. De plus, à la concentration 10^{-8} mg/ml, non seulement les effets inotrope et chronotrope négatifs sont bien marqués mais la réversibilité est plus rapide ; ce qui justifie le choix de cette concentration pour les études ultérieures.

Il ressort de cette étude dose-réponse que EAPB, dans la gamme de concentrations de 10^{-14} à 10^{-4} mg/ml, provoque sur le cœur isolé de rat des effets inotrope et chronotrope négatifs dose-dépendants; ce qui s'apparente à l'effet de l'acétylcholine (ACh).

En conséquence, une étude de l'interaction atropine –EAPB s'avère donc indispensable pour approcher le mécanisme d'action de EAPB.

2- Interaction atropine–EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat.

La figure 33 représente en A, un enregistrement témoin suivi de l'effet de la perfusion du cœur avec EAPB à 10^{-8} mg/ml seul, et de la solution EAPB à 10^{-8} mg/ml et atropine 10^{-5} mg/ml. En B, on observe toujours l'effet de la perfusion de la solution atropine - EAPB et le retour à la solution physiologique de référence.

Avec EAPB seul, une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions respectivement de 21 % et 29 % est observée. La présence de l'atropine ne supprime pas les effets inotrope et chronotrope négatifs induits par EAPB. En effet, la diminution de l'amplitude des contractions cardiaques dans ces conditions s'accroît pour atteindre 26 %. Le retour à la solution physiologique de référence (B) rétablit les contractions normales.

Les enregistrements de la figure 34 montrent, en A, l'enregistrement témoin. La perfusion avec l'atropine (10^{-5} mg/ml) ne modifie en rien l'enregistrement. La perfusion, avec la solution physiologique contenant EAPB et l'atropine, induit des effets inotrope et chronotrope négatifs (figure 34: A, B et C). Les pourcentages respectifs de diminution étant de 21 % et 29 %. Le retour à la solution physiologique de référence (figure 34C) rétablit l'activité contractile normale.

La figure 35 A présente l'enregistrement témoin suivi de l'effet de EAPB et atropine. On note une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 29 % et 38 % (figure 35 : A et B). Le retour à la solution physiologique de référence (figure 35 : B et C) rétablit les caractéristiques de l'activité cardiaque témoin.

Les effets inotrope et chronotrope négatifs de EAPB sur l'activité cardiaque n'étant pas supprimés par l'atropine, ils seraient liés à une activité de type β bloquant ou une activité anticalcique.

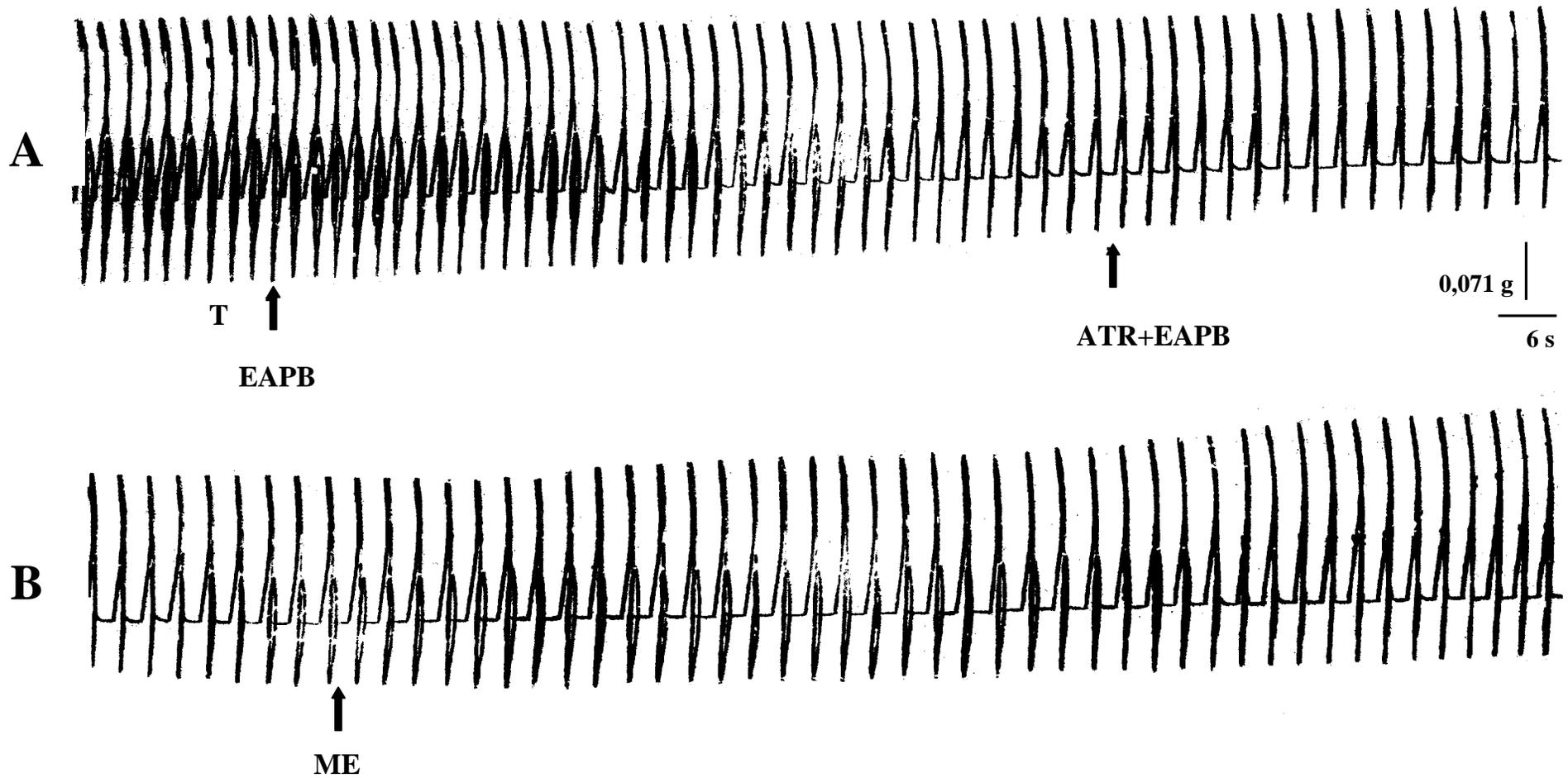


Figure 33 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence d'atropine

A : Enregistrement témoin (T), suivi de EAPB (10^{-8} mg/ml), seul, puis de EAPB +ATR

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

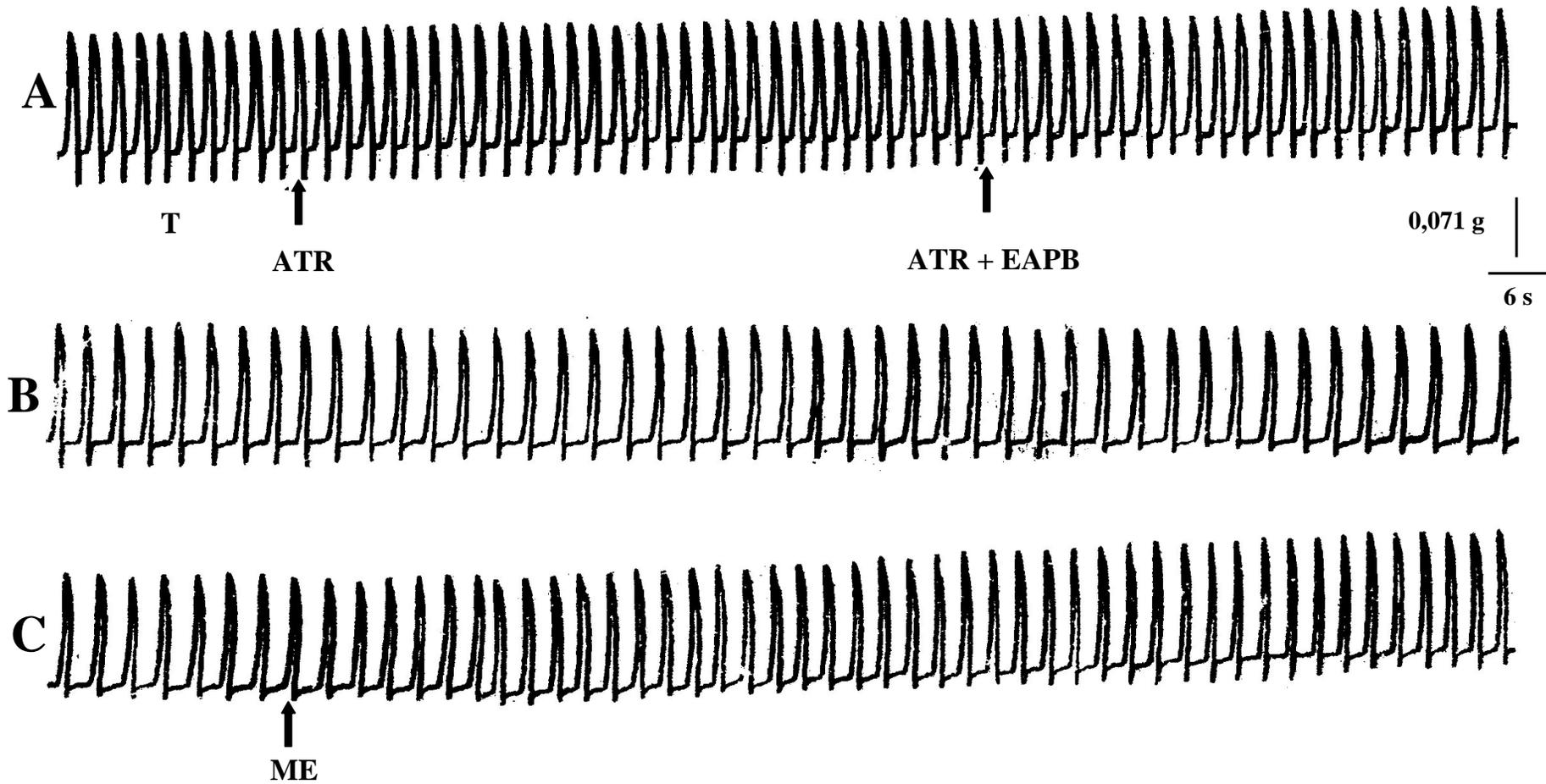
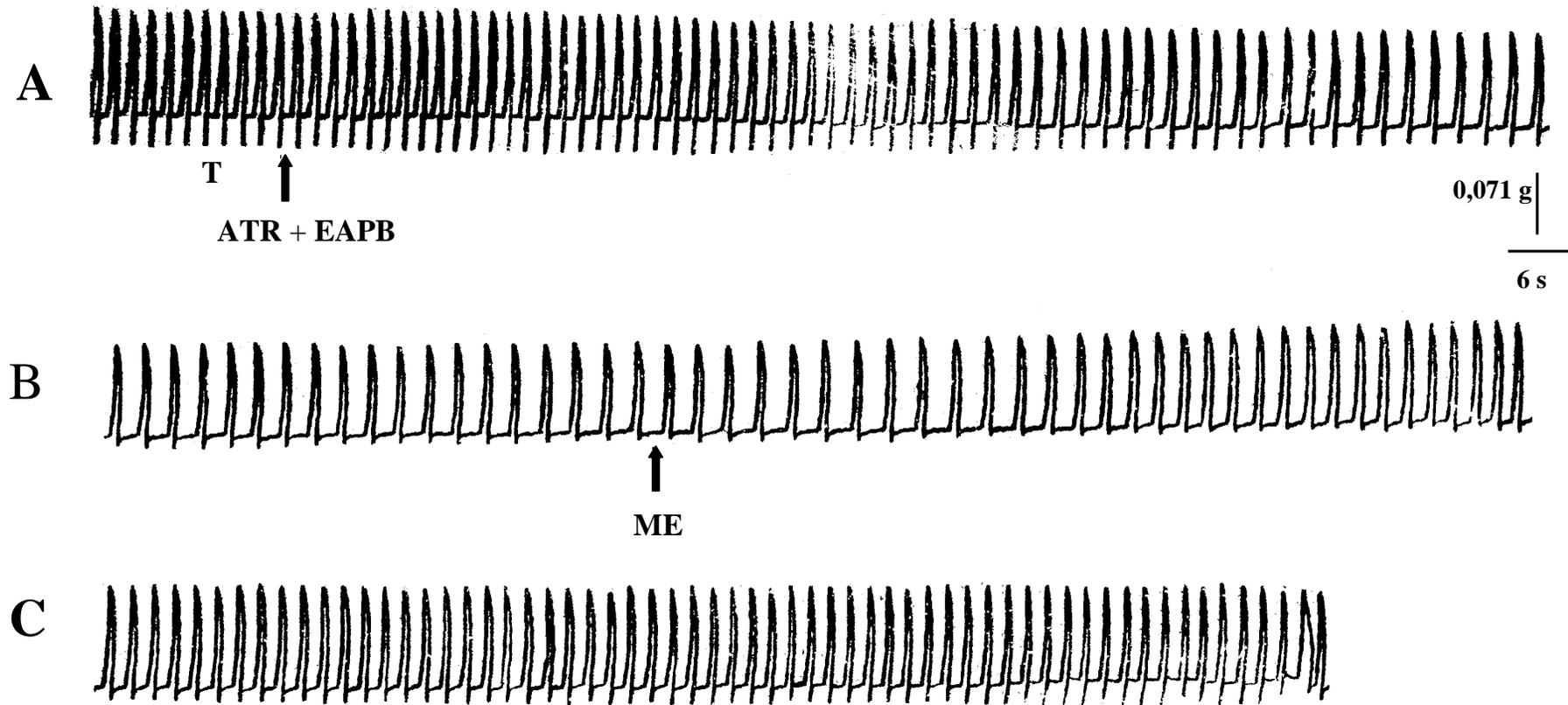


Figure 34 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence d'atropine

A : Enregistrement (T), suivi de l'effet de l'atropine (10^{-5} mg/ml) seul, puis de EAPB + atropine

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

C : Suite de B



**Figure 35 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat
en présence d'atropine**

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet du mélange EAPB +ATR

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

C : Suite de B

3 - Influence de l'aténolol sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat en présence de l'adrénaline.

La figure 36 présente en A et B, un enregistrement témoin, suivi de l'effet de la perfusion de l'adrénaline (10^{-7} mg/ml) avec une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 83 % et 56 %.

La perfusion du cœur avec la solution contenant l'aténolol à 10^{-8} mg/ml et l'adrénaline à 10^{-7} mg/ml (figure 37A et B) induit une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 54 % et 24 %

Par contre, la solution contenant l'aténolol à 10^{-6} mg/ml et adrénaline 10^{-7} mg/ml (figure 38A et B) annule les effets inotrope et chronotrope positifs induits par l'adrénaline seul. Une légère diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 13 % et 11 % est observée.

4 - Influence de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat en présence de l'adrénaline

La figure 39 représente en A, un enregistrement témoin, suivi de l'effet de la perfusion du cœur avec une d'adrénaline à 10^{-7} mg/ml. On observe une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 27 % et 18 %.

La perfusion du cœur avec le mélange EAPB 10^{-8} mg/ml et adrénaline 10^{-7} mg/ml (figure 39 B) provoque une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 13 % et 29 %.

Ainsi, comme l'aténolol, EAPB annule les effets inotrope et chronotrope positifs induits par l'adrénaline.

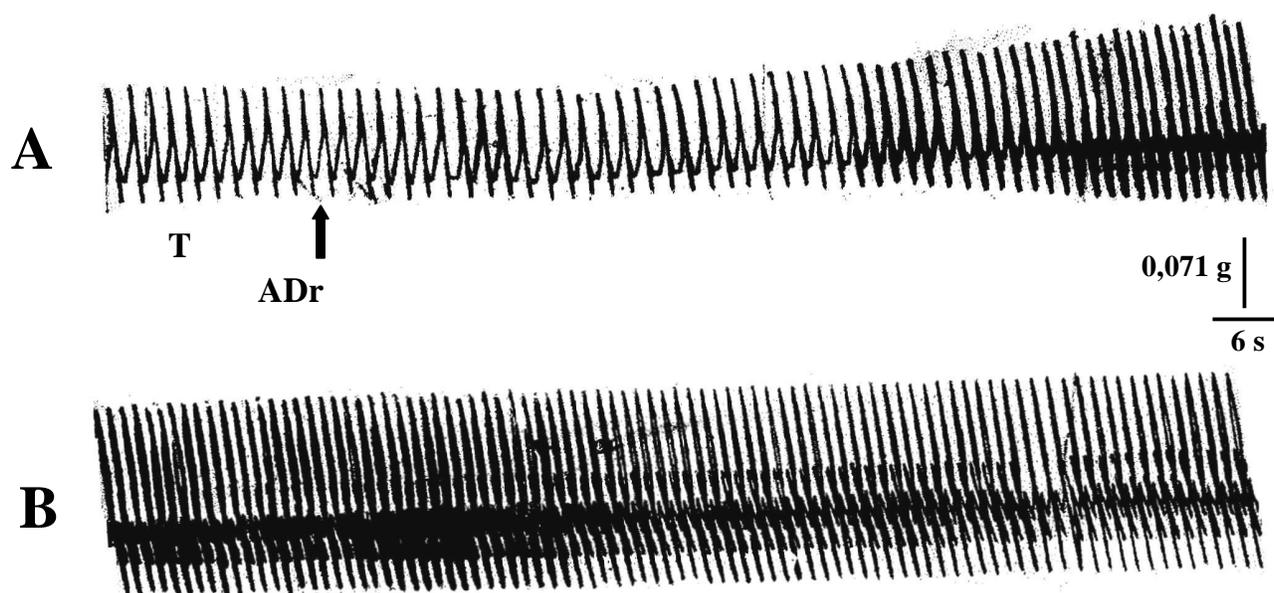


Figure 36 : Effet de l'adrénaline sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de l'adrénaline (10^{-7} mg/ml)

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

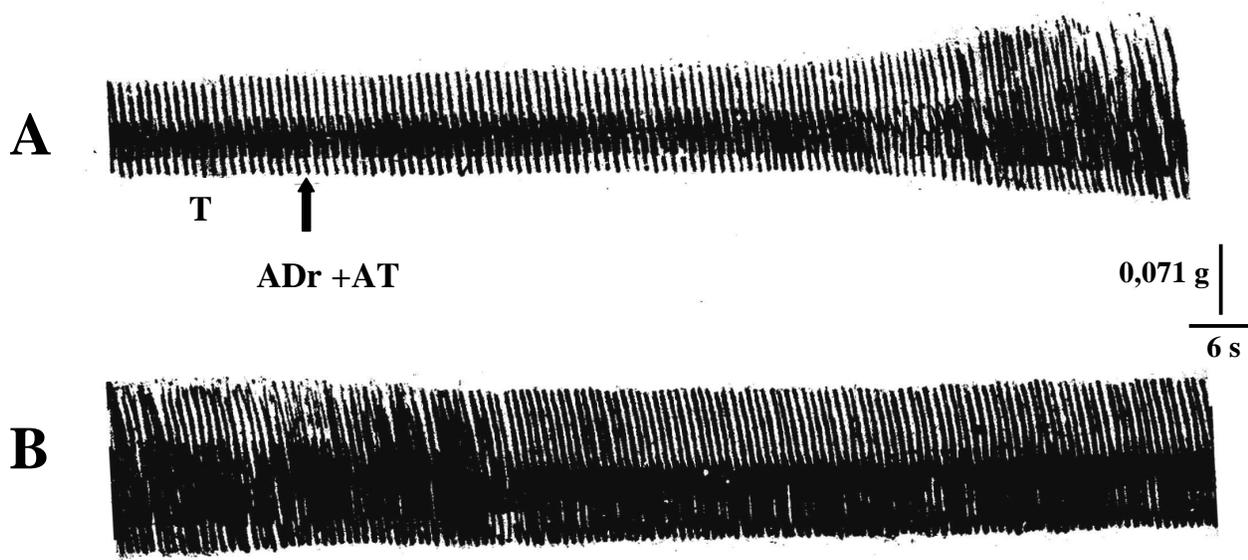


Figure 37 : Effet de l'adrénaline sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence d'aténolol

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de ADr +AT (10^{-8} mg/ml)

B : Suite de A

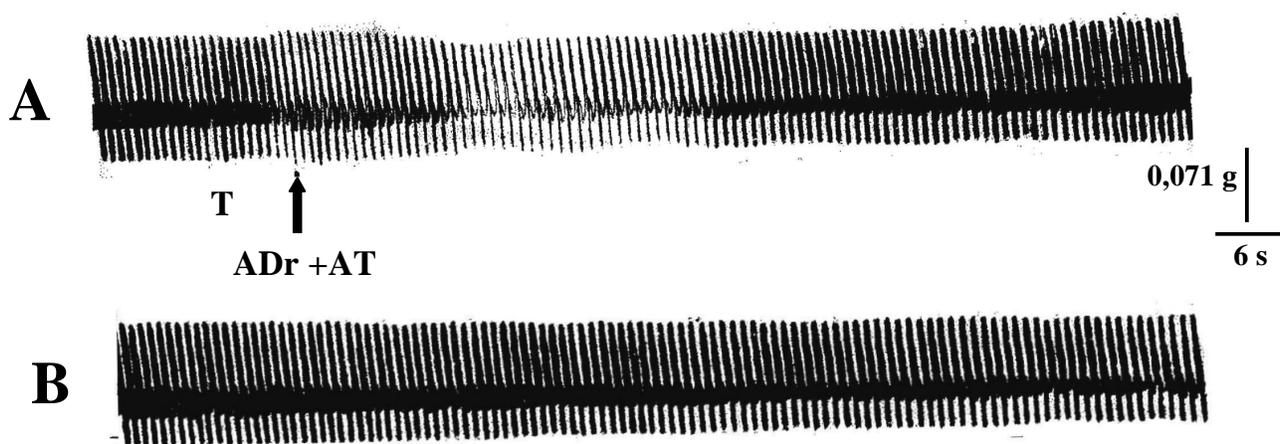


Figure 38 : Effet de l'adrénaline sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence d'aténolol

A : Enregistrement témoin (T), suivi de ADr + AT (10^{-6} mg/ml)

B : Suite de A

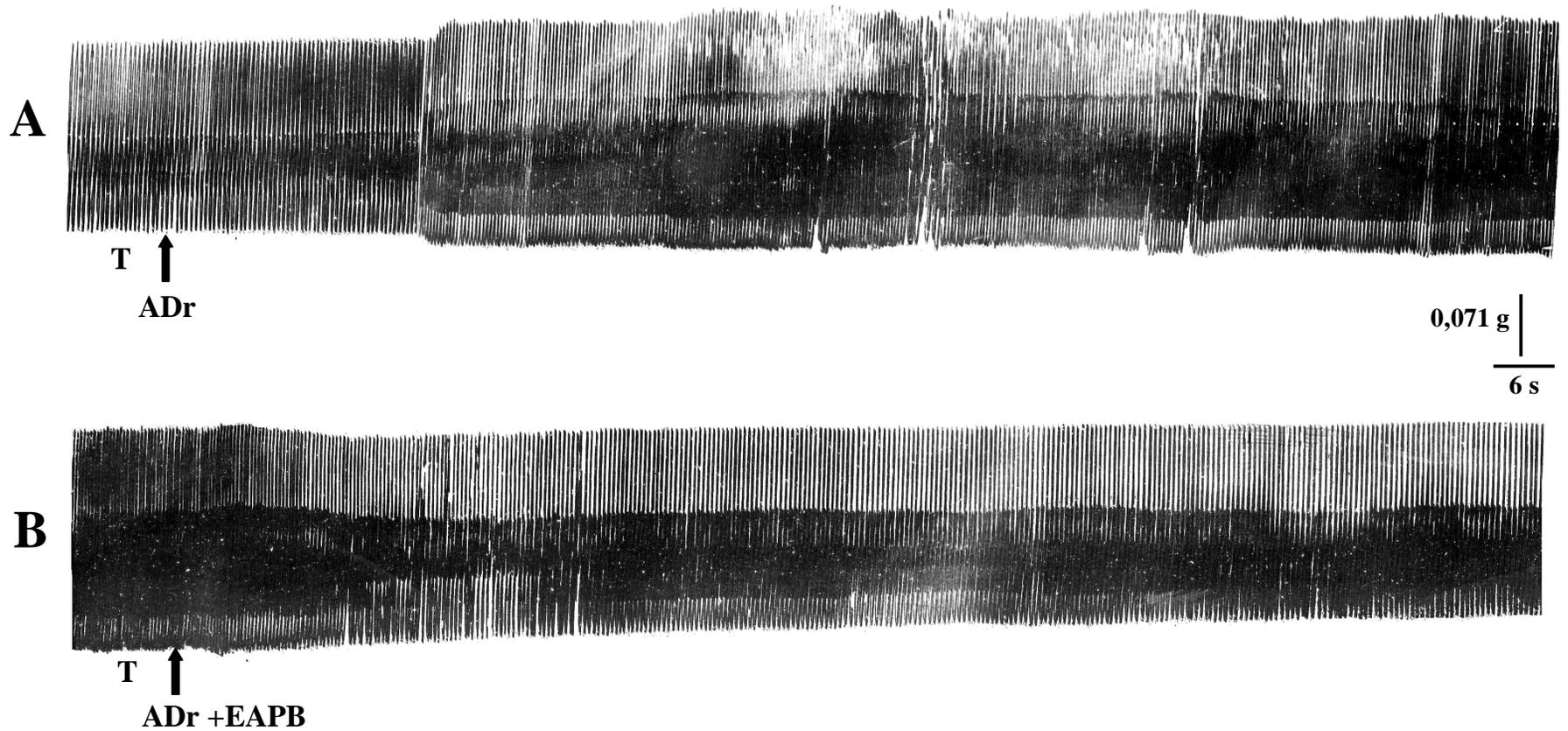


Figure 39 : Effet de l'adrénaline sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en présence de EAPB

A: Enregistrent témoin (T), suivi de l'effet de l'adrénaline (10^{-7} mg/ml)
 B: Enregistrent témoin (T), suivi de l'effet de ADr +EAPB (10^{-8} mg/ml)

5- Discussion-Conclusion

Nos résultats mettent en évidence une importante activité de l'extrait aqueux de *Parkia biglobosa* (EAPB) sur le fonctionnement du cœur isolé de Rat (amplitude et fréquence des contractions). En effet, EAPB induit des effets inotrope et chronotrope négatifs dose dépendants. Mais EAPB a une influence plus prononcée sur l'amplitude que sur la fréquence. L'action de EAPB sur ces facteurs passerait par des récepteurs spécifiques. Ces effets ressemblent à ceux de l'acétylcholine (ACh) sur le cœur de vertébrés déjà rapportés par plusieurs auteurs dont DUCHENE- MARULHAZ (1973), GALPER *et al.* (1977), FIELDS *et al.* (1978), NARGEOT (1978), HARTZELL (1980), GOZYANE *et al.* (1987), NATHANSON (1987) et PERALTA *et al.* (1987) ; ce qui laisse supposer que EAPB se comporte comme une substance de type cholinergique. Toutefois, les effets cardiodépresseurs induits par cette substance ne sont pas inhibés par l'atropine.

Or, la présence de récepteurs cholinergiques muscariniques au niveau du cœur de Mammifères est bien connue. (WEBB et HOLLANDER, 1956; HENRI, 1977; NARGEOT, 1978; HAMMER *et al.*, 1986; HORN et MARTY, 1988; BASKIN et THOMSEN, 1991; HONDA *et al.*, 1993, LÜLLMANN *et al.*, 1998 ; NEAL, 1997; KOMORI *et al.*, 1998; ROBERT et ANDRIY, 2003 ; LIANG *et al.*, 2004).

En conséquence, l'action cardioinhibitrice de EAPB ne serait pas médiée par des récepteurs cholinergiques muscariniques. Des effets cardiodépresseurs indépendants des récepteurs cholinergiques muscariniques ont été rapportés par MARTIN *et al.* (1992), EWANE-NYAMBI *et al.* (1993), ABO *et al.* (2000), GILANI *et al.* (2000), LEE *et al.* (2001), YAPO *et al.* (2002), OLIVEIRA *et al.* (2005) et SOUZA (2005).

Cela laisse envisager que EAPB puisse agir par l'intermédiaire d'autres sites récepteurs à travers lesquels il induirait une cardiodépression. Or, l'on sait, avec CORABOEUF et GARNIER, 1961; LANGER, 1968; AKA, 1980; GODFRAIND *et al.*, 1986 et KYOSUKE *et al.*, 1991, que la diminution de l'influx calcique a pour conséquence la réduction de la force contractile du myocarde. Cette hypothèse serait en accord avec les observations précédentes relatives à l'effet hypotenseur de EAPB sur la pression artérielle de lapin. En effet, l'action hypotensive de EAPB pourrait être la conséquence de son action cardiodépressive.

Par ailleurs, l'étude de l'influence du propranolol et de EAPB sur l'hypertension induite par l'adrénaline a révélé le caractère β bloquant de EAPB.

Pour vérifier cette assertion, l'analyse de l'influence de EAPB et de l'aténolol sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat en présence d'adrénaline a été entreprise.

Nos résultats montrent que EAPB, tout comme l'aténolol diminue de façon significative les effets inotrope et chronotrope positifs induits par l'adrénaline.

Or, selon HERBERG *et al.* (1985), l'aténolol est un antagoniste β_1 de référence des substances cardioactives. Des études sur la tachycardie chez l'Homme ont montré que l'aténolol, aux doses de

50 et 100 mg/ml, entraîne une très forte réduction de la tachycardie en agissant à travers la terbutaline sur la fonction systolique cardiovasculaire (NUTTALL *et al.*, 2003).

En effet, il est connu que deux types de récepteurs β adrénergiques (β_1 et β_2) existent au niveau du cœur (LANDS *et al.*, 1967a, 1967b ; BRODDE *et al.*, 1982 ; GIES, 1993 ; COHEN, 1997). Toutefois, les récepteurs β_1 adrénergiques cardiaques sont les plus nombreux. Il y aurait environ 80 % de récepteurs β_1 adrénergiques et 20 % de récepteurs β_2 adrénergiques (LEFKOWITZ *et al.*, 1983 ; HERBERG *et al.*, 1985). L'action cardiostimulante de l'adrénaline est due à une stimulation des récepteurs β_1 cardiaques qui se traduit par une augmentation de l'activité de l'adénylcyclase et de la concentration d'AMPc dans la cellule ayant pour conséquence une augmentation de l'influx calcique, donc de la concentration du calcium cytosolique (MEESTER et HARDMAN 1967; BEELER et REUTER, 1970; SHIGENOBU et SPERELAKIS, 1972; GALINIER et BOUNHOURE, 1991; WITCHIZ, 1994 ; BERDEAUX et EDOUARD, 1997 ; GUIMARAES et MOURA, 2001). Par contre, la stimulation des récepteurs β_2 induit, quant à elle, un effet cardiodépresseur.

Les résultats obtenus avec l'adrénaline en présence d'aténolol plaident en faveur du blocage des récepteurs β_1 adrénergiques.

Par conséquent, l'inhibition de l'action cardiostimulante de l'adrénaline par EAPB pourrait s'expliquer par un blocage des récepteurs β_1 adrénergiques cardiaques. EAPB serait donc un antagoniste adrénergique de type β_1 . Cependant, dans nos conditions expérimentales, il n'est pas possible d'affirmer que EAPB contient des substances agonistes des récepteurs β_2 .

L'activité cardiaque étant sous-tendue par des flux ioniques, particulièrement calciques, nous avons étudié les effets de EAPB en solutions physiologiques modifiées afin d'apprécier le rôle éventuel des ions qui participeraient à son mécanisme d'action.

B – Rôle des ions dans l'action de EAPB sur l'activité cardiaque

1 - Rôle du calcium dans l'action de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat

1 - 1 Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hypocalcique

La figure 40 présente l'effet d'un milieu hypocalcique 75 % sur l'activité du cœur isolé de rat. On observe une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 32 % et 9 %.

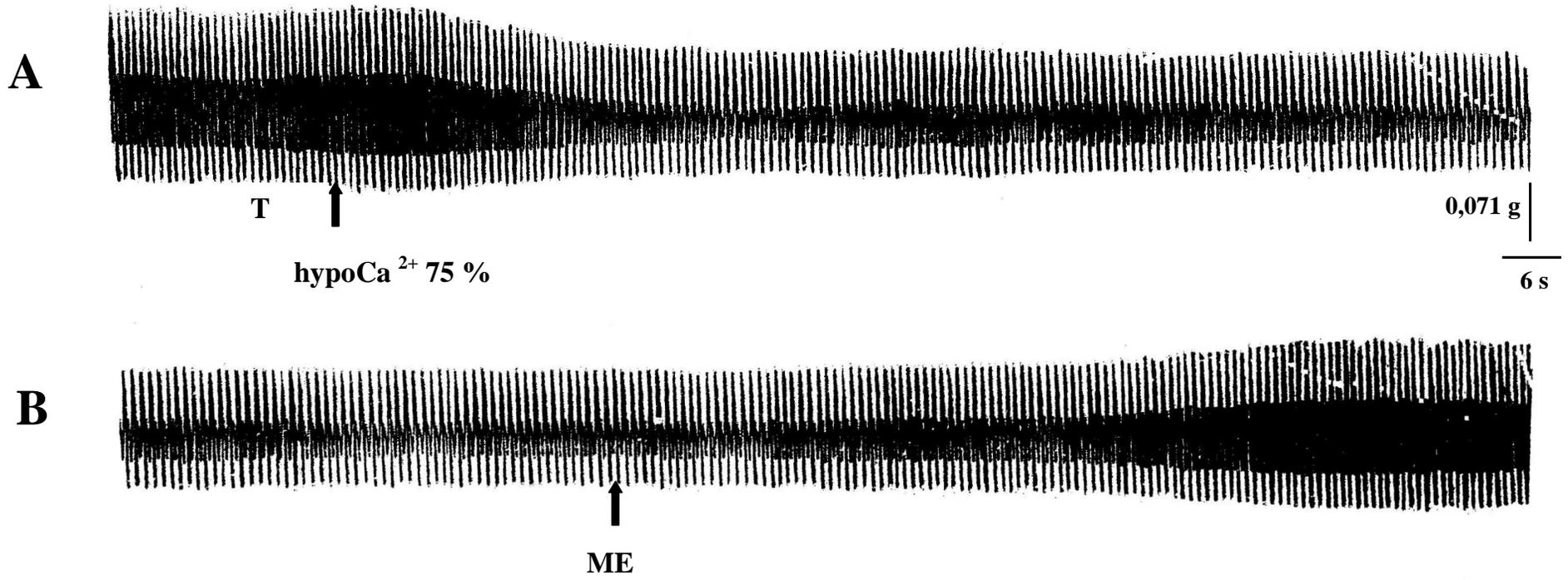


Figure 40 : Effet du milieu hypocalcique sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de RAT

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet du milieu hypocalcique (75 % CaCl₂)

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence

Le retour à la solution physiologique de référence rétablit les paramètres des contractions cardiaques initiales.

La figure 41 présente, en A, l'effet de EAPB (10^{-8} mg/ml) en solution hypocalcique. On note une accentuation de la diminution de l'amplitude des contractions cardiaques de l'ordre de 79 %. La fréquence cardiaque, quant à elle, n'est pas significativement affectée. Le retour à la solution physiologique de référence (figure 41B) permet de restaurer l'amplitude initiale des contractions.

Dans l'expérience de la figure 42, la perfusion du cœur est effectuée en milieu hypocalcique. La solution de EAPB en milieu hypocalcique intervient dès l'amorce de la réduction de l'amplitude des contractions cardiaques induite par le milieu hypocalcique seul.

En effet, lorsque EAPB intervient au niveau de 25 % réduction de l'amplitude des contractions cardiaques (figure 42A), la diminution de l'amplitude des contractions cardiaques spontanées est accentuée jusqu'à 53 % par rapport à l'enregistrement témoin.

La fréquence cardiaque, quant à elle, reste inchangée. Le retour à la solution physiologique de référence (figure 42B) rétablit l'activité contractile normale.

1 - 2 Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hypercalcique

La figure 43 montre l'effet d'un milieu physiologique hypercalcique (contenant 125 % de CaCl_2) sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat. Une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 40 % et 53 % est observée.

Le retour à la solution physiologique de référence (figure 43B) rétablit les paramètres des contractions cardiaques normales.

La figure 44 montre l'effet de EAPB à 10^{-8} mg/ml sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hypercalcique. On constate que l'amplitude des contractions cardiaques ne varie pas de façon significative. La fréquence des contractions cardiaques, quant à elle, subit une légère augmentation de 13 % (figure 44B). Le retour à la solution physiologique de référence (figure 44 B et C) rétablit la fréquence initiale des contractions cardiaques.

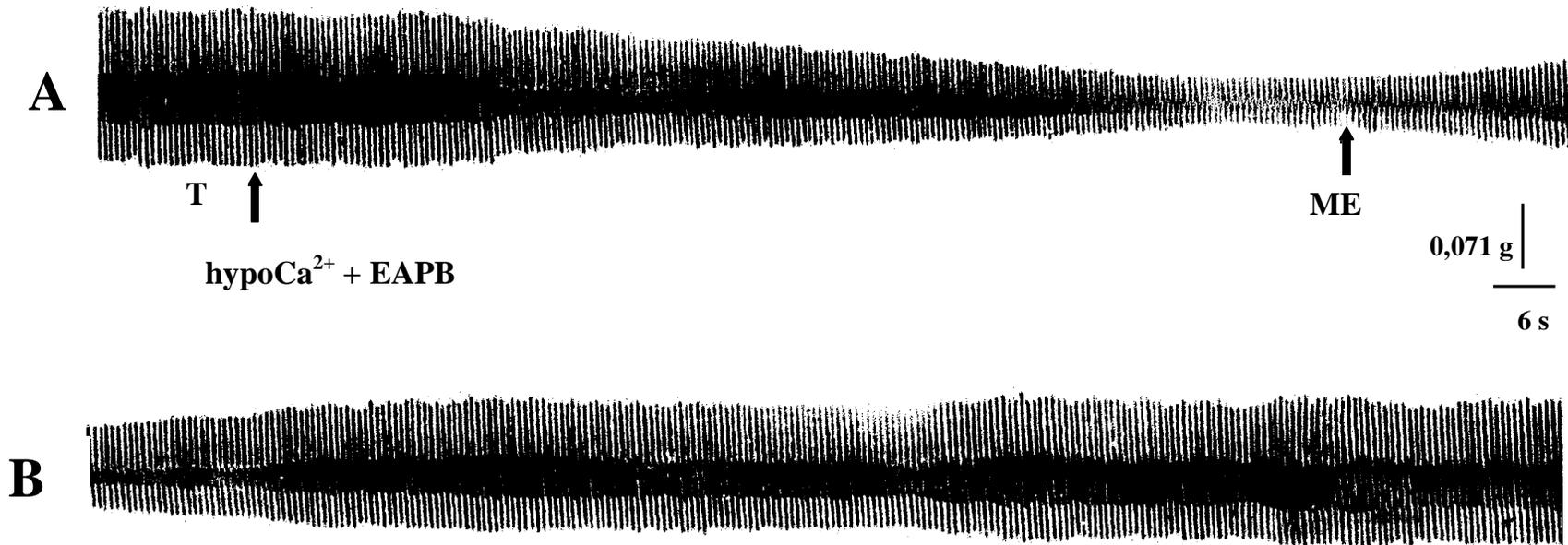


Figure 41 : Effet de EAPB sur l'activité contractile du cœur isolé de Rat en solution hypocalcique

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de EAPB (10^{-8} mg/ml) en solution hypocalcique

(75 % CaCl₂) et du retour à la solution physiologique de référence (ME)

B : Suite du retour à la solution physiologique de référence (ME)

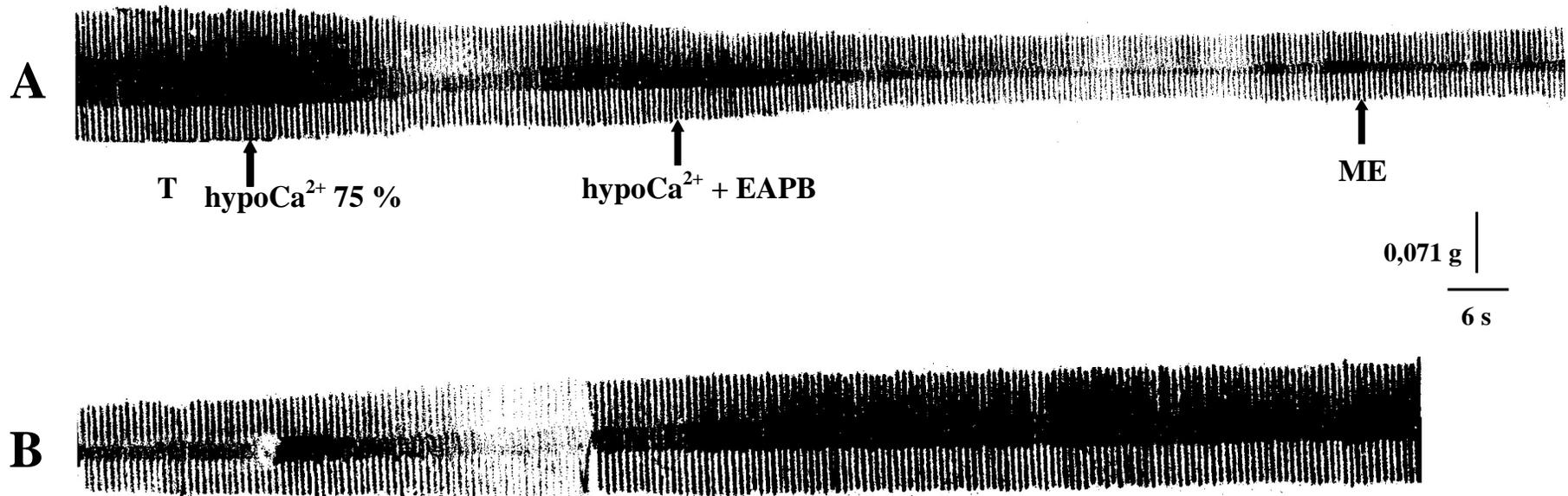


Figure 42 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hypocalcique

A: Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de la solution hypocalcique seule, puis de l'effet de EAPB en solution hypocalcique et du retour à la solution physiologique de référence (ME)

B : Suite du retour à la solution physiologique de référence (ME)

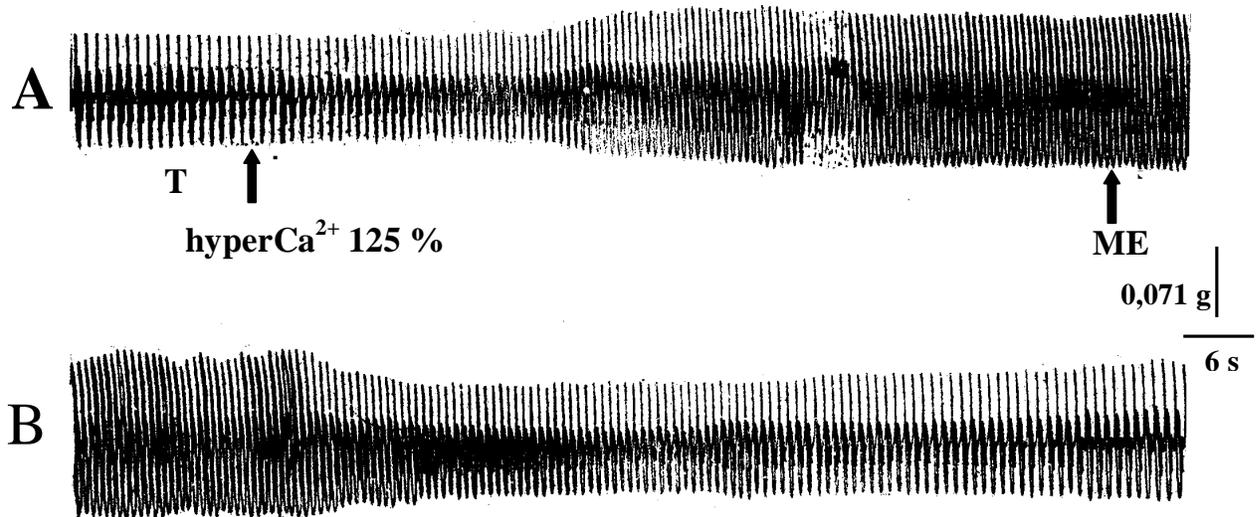


Figure 43 : Effet du milieu hypercalcique sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat

A: Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet du milieu hypercalcique (125 % CaCl₂) et du retour à la solution physiologique de référence (ME)

B: Suite du retour à la solution physiologique de référence

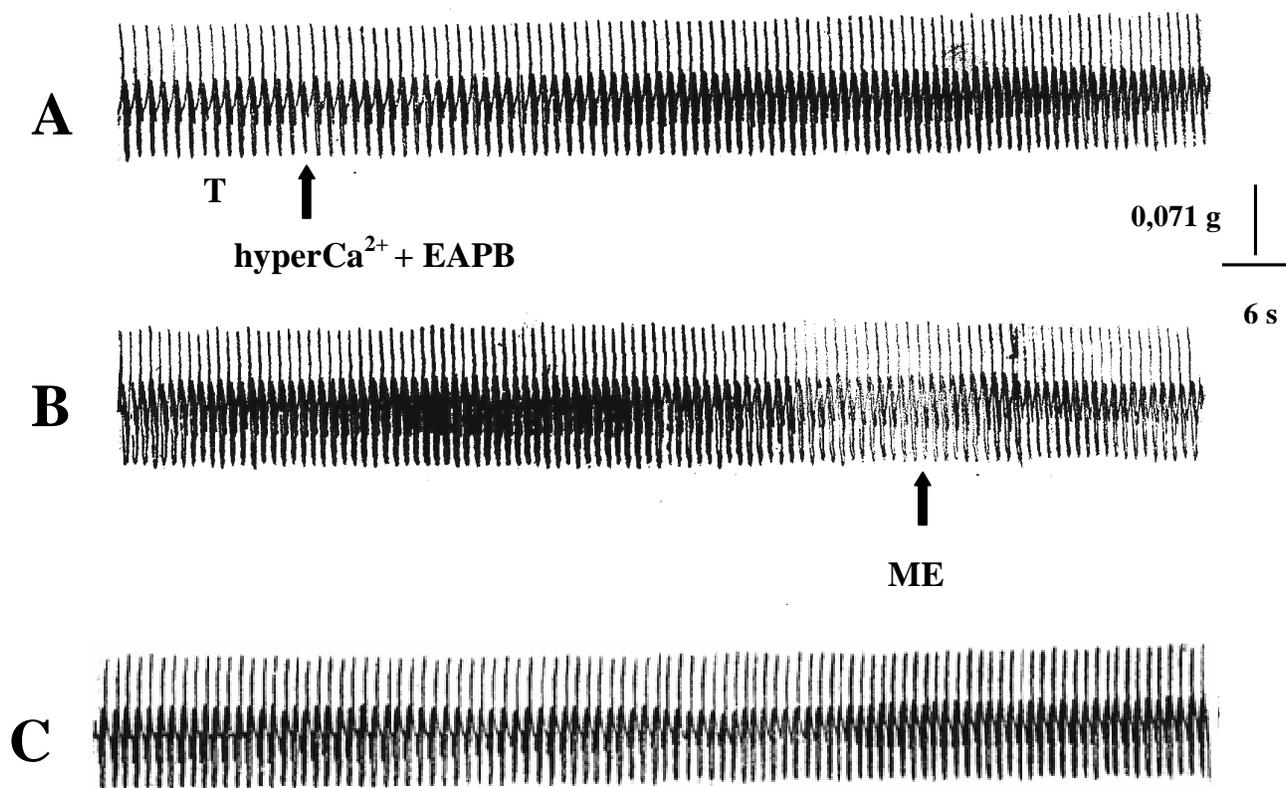


Figure 44 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de l'effet de EAPB (10^{-8} mg/ml) en solution hypercalcique

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

C : Retour à la solution physiologique de référence (ME)

Dans l'expérience de la figure 45, l'effet de la solution physiologique hypercalcique est suivi de l'effet de EAPB en solution hypercalcique. Sur cette préparation cardiaque, la solution hypercalcique seule (figure 45A) induit une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 56 % et 29 %. Dans ces conditions, la perfusion du cœur avec une solution hypercalcique contenant EAPB à 10^{-8} mg/ml (figure 45B) entraîne une baisse de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 52 % et 18 % par rapport au milieu hypercalcique seul; ce qui correspond en réalité par rapport à l'enregistrement témoin, une diminution de 25 % pour l'amplitude et 6 % pour la fréquence des contractions cardiaques.

Le retour à la solution physiologique normale (figure 45C) rétablit les contractions cardiaques normales de référence.

2- Rôle du sodium dans l'action de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.

2-1 - Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hyposodique

La perfusion du cœur avec une solution physiologique hyposodique (85% de NaCl) se traduit par une augmentation transitoire de l'amplitude des contractions de 15 % et une réduction de la fréquence de 10 % au bout 18 s (figure 46A). Par la suite, l'amplitude des contractions cardiaques diminue de 10 % par rapport à sa valeur initiale ; quant à l'effet chronotrope, il s'accroît pour se stabiliser à 17 % (figure 46B).

Le retour à la solution physiologique de référence (figure 46 B) rétablit l'activité contractile normale.

Lorsque le cœur isolé de Rat est perfusé avec une solution physiologique hyposodique (85% de Na Cl) contenant EAPB à 10^{-8} mg/ml (figure 47A), l'augmentation transitoire de l'amplitude de la contraction n'est plus observée. Par contre, on enregistre une diminution concomitante de l'amplitude et de la fréquence de contractions cardiaques respectivement de 18 % et 23 %. Le retour à la solution physiologique de référence (figure 47B), rétablit les contractions cardiaques normales.

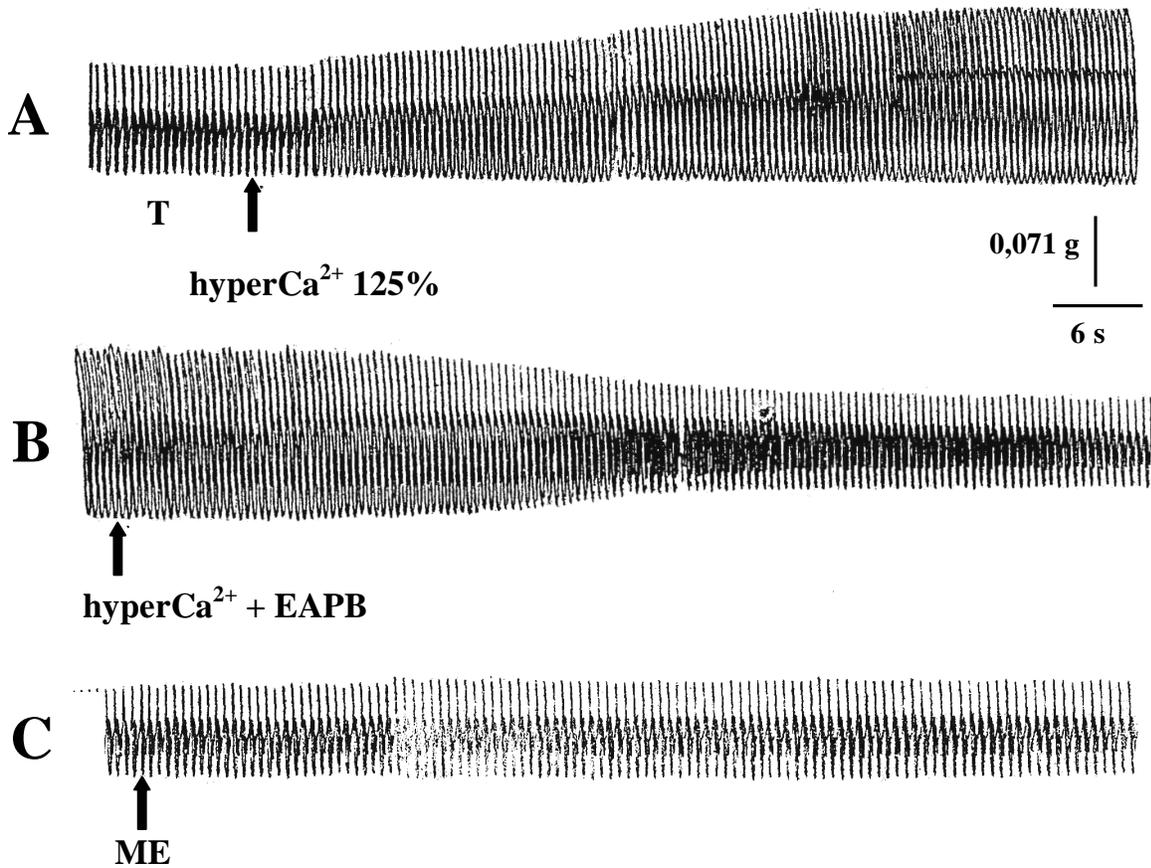


Figure 45 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hypercalcique

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet du milieu hypocalcique (125 % CaCl₂) seul

B : Suite de A, suivi de l'effet de EAPB (10⁻⁸ mg/ml) en solution hypercalcique

C : Suite de B et retour à la solution physiologique de référence

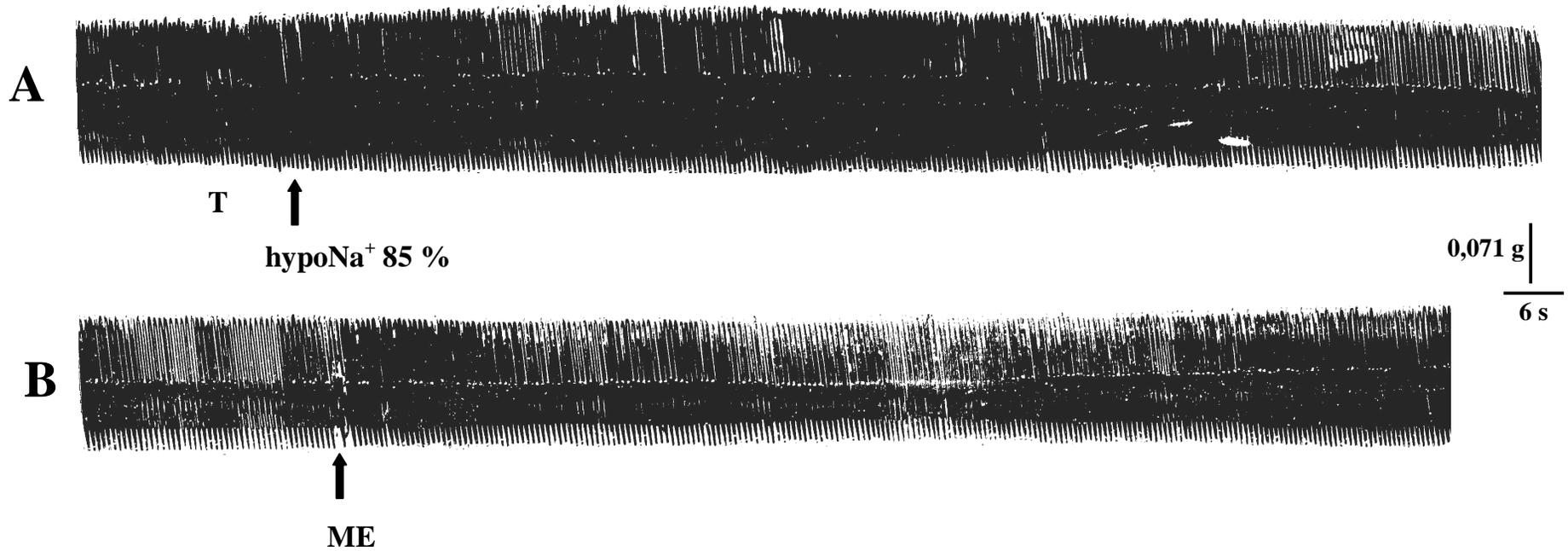


Figure 46 : Effet du milieu hyposodique sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet du milieu hyposodique (NaCl 85 %)

B : Suite de A, suivi du retour à la solution physiologique de référence (ME)

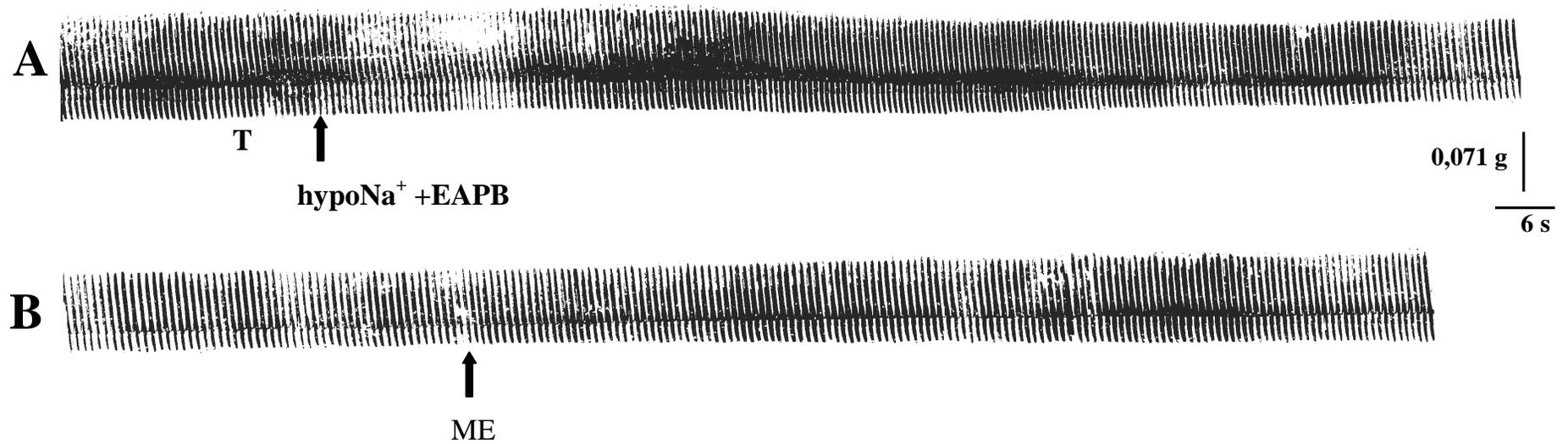


Figure 47 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat en solution hyposodique

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de EAPB en solution hyposodique (NaCl 85 %)

B : Suite de A et retour à la solution physiologique de référence (ME)

2-2- Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hypersodique

Sur la figure 48A, la perfusion du cœur, avec une solution physiologique hypersodique (125 % de NaCl), induit une diminution de l'amplitude des contractions de 23 %. La fréquence cardiaque, quant à elle, n'est pas significativement affectée. Le retour à la solution physiologique de référence rétablit l'amplitude initiale des contractions (figure 48B).

En présence d'une solution hypersodique contenant EAPB à 10^{-8} mg/ml (figure 48C et D), on observe une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques respectivement de 40 % et 13 %. Le retour à la solution physiologique de référence rétablit l'amplitude initiale des contractions (figure 48D).

3 - Rôle du potassium dans l'action de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de Rat.

3-1 - Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hypopotassique.

La figure 49 présente en A, l'effet d'un milieu hypopotassique (75 % KCl) sur l'activité contractile du cœur isolé de Rat. On observe une augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques de 94 % alors que la fréquence cardiaque ne varie pas. Cet effet inotrope positif accru est transitoire puisque l'amplitude des contractions décroît par la suite pour se stabiliser à une valeur de 74 %.

Par rapport à l'enregistrement témoin, l'augmentation de l'amplitude est de 12 % et la diminution de fréquence est de 15 %.

La perfusion du cœur avec une solution physiologique hypopotassique contenant EAPB à 10^{-8} mg/ml (figure 49B) entraîne une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions respectivement de 25 % et 16 %.

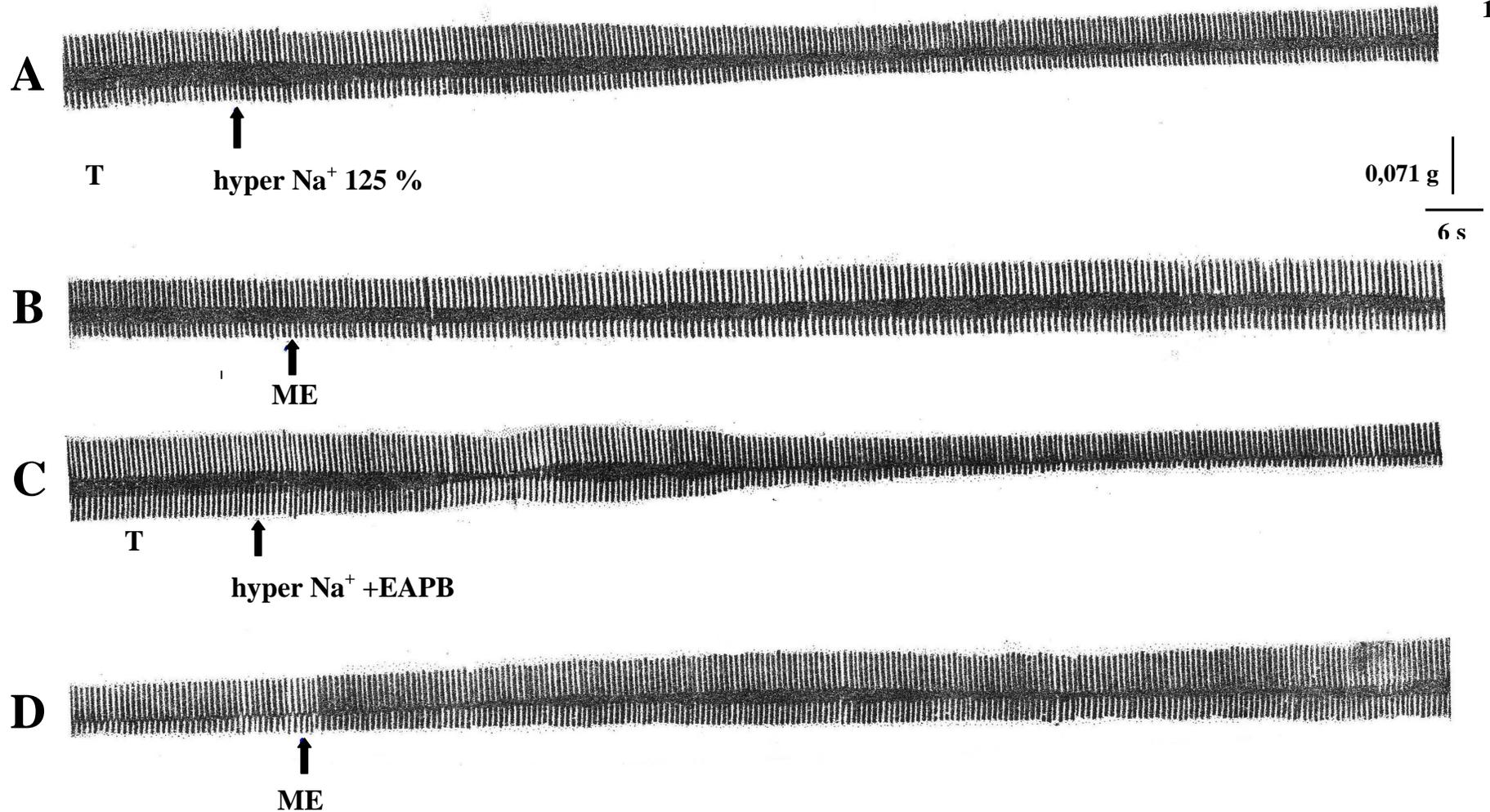


Figure 48 : Effet de EAPB sur l'activité mécanique spontanée du cœur isolé de rat en solution hypersodique.

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet du milieu hypersodique (125 % NaCl), seul.

B : Suite de A, suivi du retour à la solution physiologique de référence (Mac Ewen, ME).

C : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de EAPB (10^{-8} mg/ml) en solution hypersodique

D : Suite de C et retour à la solution physiologique de référence (ME)

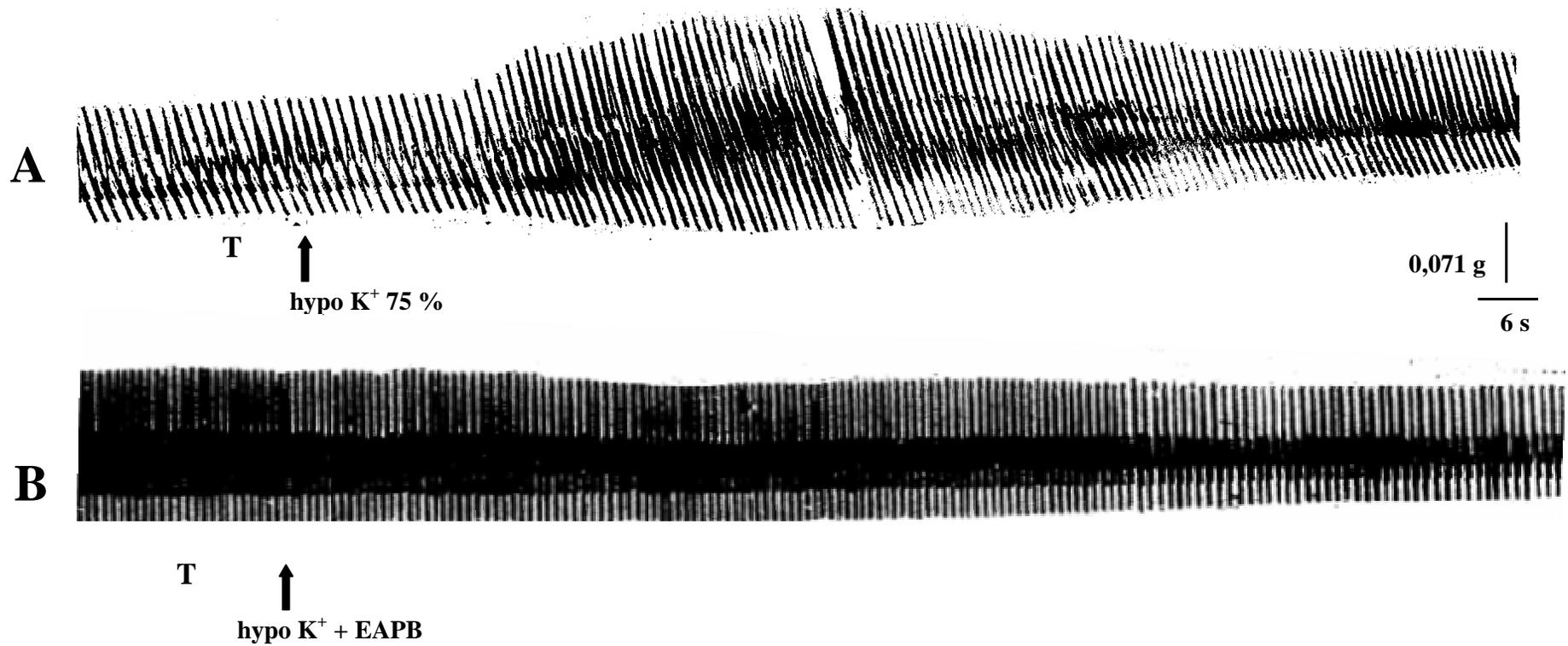


Figure 49 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat en solution hypopotassique

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de la solution hypopotassique (75 % KCl).

B : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de EAPB en solution hypopotassique.

3- 2 - Effets de EAPB sur les contractions cardiaques rythmiques et spontanées en milieu hyper potassique

La figure 50A présente l'effet d'une solution hyperpotassique (125 % KCl) sur les contractions cardiaques. On observe une baisse de l'amplitude des contractions cardiaques de 19 %. La fréquence cardiaque, quant à elle, n'est pas significativement affectée.

Sur la figure 50B, la perfusion du cœur avec une solution physiologique hyperpotassique contenant EAPB à 10^{-8} mg/ml entraîne une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions respectivement de 33 % et de 13 %.



Figure 50 : Effet de EAPB sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat en solution hyperpotassique

A : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de la solution hyperpotassique

B : Enregistrement témoin (T), suivi de l'effet de EAPB en solution hyperpotassique

4 – Discussion-Conclusion

Nos résultats ont révélé une suppression par EAPB de l'effet inotrope positif transitoire observé en milieu hyposodique.

Or, cette augmentation transitoire de la force contractile du myocarde est sous-tendue par un accroissement transitoire de l'influx calcique (NIEDERGERKE et ORKAND, 1966; REUTER et SEITZ, 1968; GLITSH *et al.*, 1970; LEBLANC et HUME, 1990; BRONNER et FRESLON, 1992 ; SHAM *et al.*, 1992; LEVI *et al.*, 1994).

Ainsi, la suppression de l'effet inotrope positif transitoire observé en milieu hyposodique par EAPB confirme le fait que cette substance se comporte comme un inhibiteur calcique.

De plus, en milieu hypopotassique, il apparaît une augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques résultant d'un flux soutenu de calcium entrant (LEPESCHKIN *et al.*, 1957; FUNK-BRENTANO, 1992) probablement à travers le canal d'échange $\text{Na}^+ / \text{Ca}^+$ (LUTTGAU et NIEDERGERKE, 1958; CARMELIET et VEREECKE, 1969; BEUCKELMANN et WIER, 1988; LEVI *et al.*, 1994), en vue de compenser la baisse d'activité de la pompe Na^+/K^+ (HODGKIN et HOROWIC, 1960 ; REUTER et SEITZ, 1968; PAGE *et al.*, 1971).

EAPB annule également l'effet inotrope positif jusqu'à la réduction de l'amplitude de référence. La fréquence des contractions diminue également.

EAPB semble agir soit uniquement au niveau de l'influx calcique par le canal calcique potentiel dépendant, soit sur l'échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^+$, ou certainement sur les deux types de canaux.

Dans tous les cas, EAPB agit comme un inhibiteur d'influx calcique.

Ainsi, EAPB accentue non seulement la cardiodépresseion induite par le milieu hypocalcique, mais réduit également la force contractile du myocarde induite par le milieu hypercalcique qui favorise l'augmentation de l'influx calcique (KOHLHARDT *et al.*, 1972; HESS et GABEL, 1979; HESS *et al.*, 1984; OVERGAARD *et al.*, 2005; GALLI *et al.*, 2006).

Par ailleurs, la baisse de la contractilité observée en milieu hypersodique est accentuée par l'addition de EAPB. Cet effet pourrait s'expliquer par le fait que la baisse de l'influx calcique engendrée par l'excès de sodium (GODFRAIND *et al.*, 1986) serait accentuée en présence de EAPB. Cette observation renforcerait davantage l'hypothèse selon laquelle EAPB serait un inhibiteur de l'influx calcique.

De même, il a été observé que le milieu hyperpotassique réduit la force contractile du myocarde. En effet, de nombreux auteurs ont démontré que toute augmentation de la concentration du potassium extracellulaire stimule l'activité de la pompe Na^+ / K^+ par accroissement de la déphosphorylation (SKOU, 1988); ce qui provoque une hyperpolarisation de la membrane cellulaire créant des

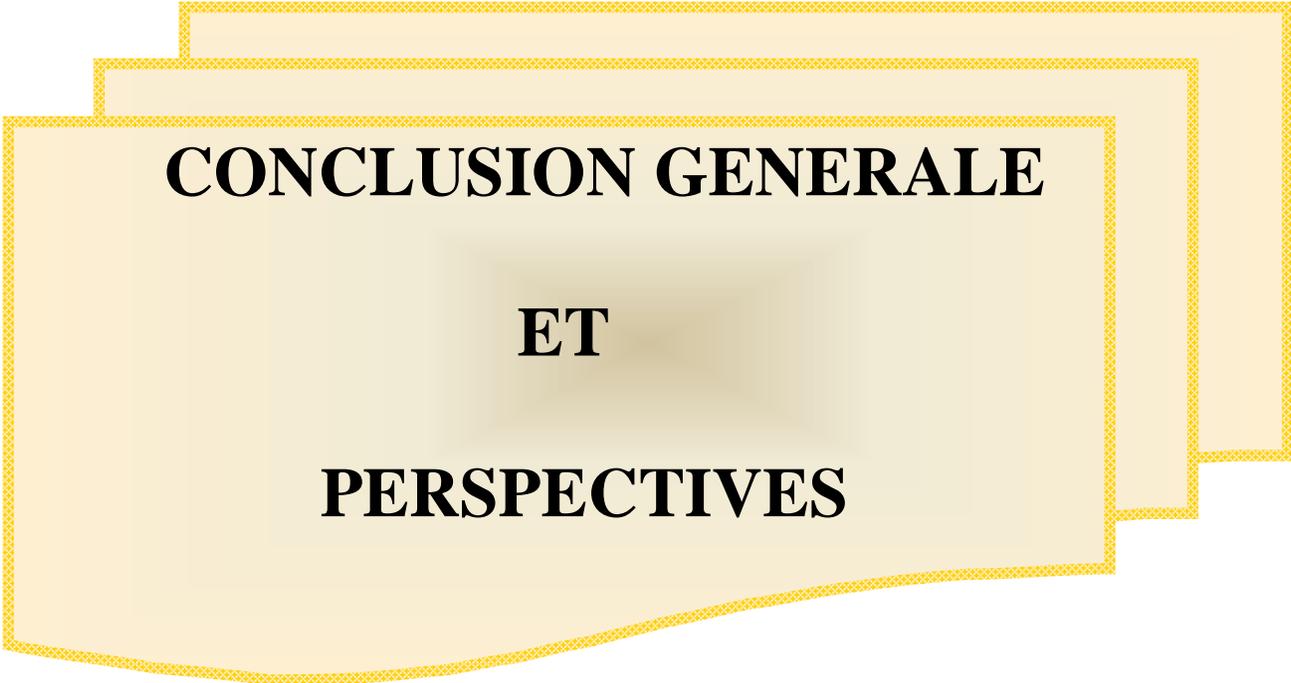
conditions de non activation des canaux calciques voltage dépendants (BRONNER et FRESLON, 1992).

L'excitabilité du nœud sino-auriculaire, ainsi réduite, entraîne par conséquent la baisse de l'activité cardiaque.

Nos résultats montrent que, EAPB accentue cette baisse de l'excitabilité du myocarde dans la mesure où la réduction de l'amplitude des contractions en milieu hyperpotassique est plus accrue en sa présence.

Il ressort de cette étude que l'action de EAPB passe par le blocage des canaux calciques voltage-dépendants et par la réduction de l'excitabilité du myocarde. Tous ces effets conduisent à une inhibition du flux entrant de calcium (FLECKENSTEIN 1971, 1977, 1981 et 1983; KOHLHARDT et MUNICH, 1978; LEE et TSIEN, 1983; KARAKI et MITSUI, 1988; VANHOUTTE, 1988; ZANNAD, 1988; CARON *et al.*, 1993; EWANE-NYAMBI *et al.*, 1993; LAURENT *et al.*, 1994; SCHOLZ, 1994; BERDEAUX, 1995; COHEN, 1997; TANAKA et SHIGENOBU, 2002).

En définitive la réduction de l'amplitude des contractions cardiaques et l'inhibition de l'effet inotrope positif observée en milieux hyposodique, hypopotassique et hypercalcique par EAPB confirme bien que cette substance est un anticalcique



CONCLUSION GENERALE

ET

PERSPECTIVES

V- CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les résultats des investigations des effets d'un extrait aqueux brut d'écorce de *Parkia biglobosa* (EAPB) sur le système cardiovasculaire de Mammifères ont permis d'évaluer:

- **Par une étude toxicologique primaire**, la DL₅₀ qui est comprise entre 5 mg/kg de p.c et 5000 mg/kg de p.c; ce qui indique que cette substance présente une toxicité moyenne. Cependant, cette toxicité ne saurait être un frein à son utilisation à des fins thérapeutiques car toutes les substances pharmacodynamiques sont toxiques lorsque les doses administrées sont suffisantes. Elle suggère plutôt des précautions dans l'emploi de cette substance.

- **Sur la pression artérielle**, EAPB induit une hypotension dose-dépendante potentialisée par l'atropine.

L'interaction EAPB– acétylcholine et acétylcholine – EAPB, de même que la stimulation des nerfs moteurs (X) et sensitifs (De Cyon) du système parasympathique, met en évidence l'existence d'un site d'action de EAPB différent de celui de l'ACH. L'effet de l'activation de ces sites par les substances correspondantes est le même (hypotension) mais avec des mécanismes différents.

L'action de EAPB n'implique donc pas des récepteurs cholinergiques muscariniques.

L'effet comparé de EAPB et du propranolol sur l'hypertension induite par l'adrénaline permet de dire que EAPB se comporte comme un β bloquant.

Par ailleurs, l'interaction EAPB – nifédipine, un anticalcique à prédominance vasculaire de référence, de la famille des dihydropyridines, montre que EAPB se comporte comme un inhibiteur calcique.

Ces deux propriétés font de EAPB une substance antihypertensive idéale.

- **Sur l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat**, EAPB induit des effets inotrope et chronotrope négatifs dose-dépendants ayant pour conséquence une cardiodépression non cholinergique muscarinique. Cela permet de consolider l'hypothèse précédente qui suggère que cette substance aurait une activité bêta-bloquante et/ou anticalcique.

La comparaison des effets de l'aténolol, un antagoniste spécifique des récepteurs β_1 adrénergiques cardiaques, et de EAPB sur les effets inotrope et chronotrope positifs induits par l'adrénaline confirme que EAPB est bien un β bloquant spécifique.

- **L'effet inhibiteur de EAPB**, dans les milieux physiologiques hypercalcique, hyposodique ou hypopotassique qui élèvent le taux de calcium, permet d'affirmer que cette substance est un

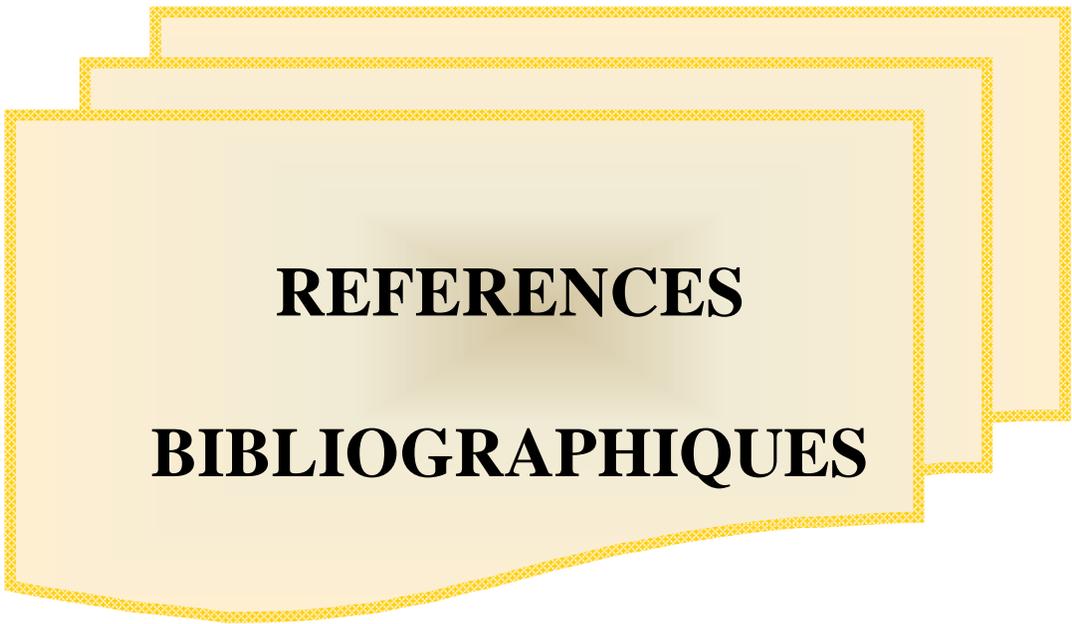
inhibiteur d'influx calcique ou un bloqueur des canaux calciques lents ou voltage-dépendants (canaux de type L). Cette caractéristique est confirmée par l'action inhibitrice accentuée de EAPB en milieux hypocalcique, hypersodique et hyperpotassique qui réduisent l'influx calcique, et donc la concentration du calcium cytosolique.

Par ses modes d'action, EAPB contient deux types de principes actifs dont l'un β bloquant et l'autre anticalcique tous deux responsables de la cardiodépression et de l'hypotension observées.

En perspective la mise en œuvre d'autres expérimentations afin d'approfondir la connaissance des mécanismes d'action de cette substance sur le système cardiovasculaire est envisagée. Elles porteront sur :

- Le fractionnement de EAPB (car très composite) afin d'isoler le ou les principes actifs;
- L'étude de l'action de EAPB sur la vasomotricité;
- L'étude de la biotolérance de EAPB par les analyses des substances spécifiques du sang et de l'urine;
- Sur les effets de EAPB sur d'autres structures telles que l'intestin, l'utérus et le muscle strié squelettique;
- L'étude de l'effet de EAPB sur le processus de formation de l'AMPc à partir de la protéine G;

Toutes ces perspectives doivent s'intégrer dans une étude pluridisciplinaire faisant intervenir des physiologistes, des chimistes, des pharmaciens et des cardiologues, afin d'aboutir à un médicament traditionnel amélioré (MTA) utilisable ou recommandable pour le traitement d'affections cardiovasculaires, telle que, l'hypertension artérielle.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

VI- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABO K.J.C., AKA K.J., EHILE E.E., GUEDE-GUINA F. et TRAORE F. (2000). Effets cholinergiques d'un extrait aqueux de *Mareya micrantha* (Euphorbiaceae) sur la pression artérielle et l'activité cardiaque. *Afr bioméd.* **5** (3): 11-20.

ADELSTEIN R.S. et EISENBERG E. (1980). Regulation and kinetics of the actin-myosin-ATP interaction. *Ann. Rev. Biochem.* **49** : 921-956.

ADJANOHOUN E. et AKE ASSI L. (1979). Contribution au recensement des plantes médicinales de Côte d'Ivoire. Ministère de la Recherche Scientifique, *Centre National de Floristique (CNF), Abidjan, Côte d'Ivoire.* p190.

ADJANOHOUN E.-J., AHYI M. R. A., AKE ASSI L., AKPAGANA K., CHIBON P., HADJIEL A., EYME J., GARBA M., GASSITA J.N., GBEASSOR M., GOUDOTE E., GUINKO S., HODOUTO K.K., HOUNGNON P., KEITA A., KEOULA Y., KLUGA – OCLOO W.P., LO I., SIAMEVI K.M. et TAFFAME K.K. (1987). Médecine traditionnelle et pharmacopée. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo, *Rapport ACCT*, Paris, France, p 225.

AHLQUIST R.P. (1948). A study of adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol* , **153**: 586-600.

AHLQUIST R.P. (1982). Adrenoreceptors from figment to fact. In "*Trends in autonomic Pharmacology*". Ed. S. Kalsner. 2, Urban and Scharzenberg, Baltimore - Munich, USA-ALLEMAGNE, pp: 3-13.

AIYEoba E.O. (2002). Phytochemical and antibacterial properties of *Parkia biglobosa* and *Parkia bicolor* leaf extracts. *Afr. J. Biomed. Res.* **5**: 125 -129.

AKA K.J. (1980). Analyse de la repolarisation du myocarde ventriculaire de singe en relation avec la fibrillation cardiaque : Influence d'une substance cardioactive africaine (extrait de *Mansonia altissima*). *Thèse de Doctorat d'Etat ès – Sciences, Université d'Abidjan, Côte d'Ivoire.* n° **55**, 333 p.

- AKAHANE K., FURUKAWA Y., KARASAWA Y. et CHIBA S. (1990).** Muscarinic receptor subtypes mediating negative chrono-and inotropic responses in isolated, blood-perfused dog right atria. *J. Auton. Pharmacol.* 10: 39-48.
- AKE ASSI L. et GUINKO S. (1991).** Plantes utilisées dans la médecine traditionnelle en Afrique de l'Ouest. Editions Roche, Switzerland. pp: 94-95.
- AKINKUNGBE O.O. (1976).** The epidemiology of hypertension in Africa, In *Cardiovascular disease in Africa*, Symposium Ciba-Geigy. pp: 91-100.
- AKINKUNGBE O.O. (1987).** World epidemiology of hypertension in blacks. *J. clin hypertension.* 3 (suppl. 3) : 1s-8s.
- ALBERT B., BRAYD. , LEWIS T. et RAFFA M. (1990).** Biologie Moléculaire de la cellule, 2^{ème} Ed. *Med. Sci.*, Flammarion, Paris, France : 613-625.
- ALMANGE C. (1998).** Introduction à la thérapeutique cardiologique. Département de cardiologie et maladies vasculaires. *CHU de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 3503 Rennes Cedex.10pp.*<http://www.med.univ.rennes1.fr/cardio/therapeutique.htm>. **15/04/05.**
- ANTONIUS-GUNAWAN M. D., ALI MASSUMI M. D. et ROBERT HALL J. M. D. (1981).** Calcium antagonists: A new class of therapeutic agents. *Cardiovascular Diseases, Bulletin of the Texas Heart, Institute.* 8 (3): 413-420.
- ANTONY I. (1998).** Dysfonction endothéliale coronaire dans l'hypertension artérielle : Mécanismes et conséquences. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 10 (4) : 230-238.
- ASSANE M., BABA MOUSSA R., BASSENE E. et SERE A. (1993).** Etude de l'action antihypertensive des graines de *Parkia biglobosa* (JACQ). Benth. chez le rat. *Dakar-médical.* 28 (1): 49-54.

- BASKIN S.I. et THMOSEN R.H. (1991).** The effects of AF-DX 116, a cardioselective muscarinic antagonist on the negative inotropic action of acetylcholine. *Research communication in chemical pathology and pharmacology*. **71** (1): 3-13.
- BEAN B.P., NOWYCKY M.C. et TSIEN R.W. (1984).** Beta- adrenergic modulation of calcium channels in frog ventricular heart. *Nature, (London)*. **307**: 371-375.
- BEELER G.W. et REUTER H. (1970).** The relation between membrane potential, membrane currents and activation of contraction in ventricular myocardial fibers. *J. Physiol. (London)*. **207**: 221-229.
- BELEMTUGRI R.G. MOUNANGA C.N., OUEDRAOGO Y. et SAWADOGO L. (2001).** Effet de l'extrait aqueux de *Lantana Camara L.* (Verbenaceae) sur la pression artérielle sanguine chez le Lapin. *Rev Méd Pharm. Afr.* **15**: 1-12.
- BERDEAUX A. (1995).** Interactions entre vasodilatateurs et endothélium vasculaire (Mécanismes, conséquences thérapeutiques). Editions techniques, *Encycl. Méd. Chir (Paris-France), Cardiologie-Angéiologie*, 11-901-A-10, 7p.
- BERDEAUX A et EDOUARD A. (1997).** Pharmacologie des récepteurs adrénergiques et dopaminergiques. Implications thérapeutiques actuelles. *Services de Pharmacologie et d'Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier de Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France. MAPAR.* 397-413.
- BERTRAND E. (1985).** Hypertension artérielle, problème de santé publique en Afrique noire, *Bull Acad. Nat-Med.* **169** (s): 623-631.
- BERTRAND E. (1997).** Evolution épidémiologique des maladies cardio-vasculaires dans les pays en voie de développement. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux.* **90** (7): 981-985.
- BERTRAND E., BROU A.N. et ODI-ASSAMOI M. (1981).** L'hypertension envisagée comme un problème de santé publique en Côte d'Ivoire. *Cardiologie tropicale.* Paris, France. **7** :156-160.

- BERTRAND E., SERIE F., KONE I., LEBRAS M., BOPPE J-L., BEDA B., ODI-ASSAMOI M. (1976).** Etude de la prévalence et de certains aspects épidémiologiques de l'HTA en Côte d'Ivoire. *Bulletin OMS*. **54**: 449-454.
- BEUCKELMANN D.J. et WIER W.G. (1988).** Mechanism of release of calcium from sarcoplasmic reticulum of guinea-pig cardiac cells. *J. Physiol.(London)*. **405**: 233-255.
- BOCCALON H. (1995).** Physiologie et exploration de la circulation artérielle. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Cardiologie-Angéiologie*, 11-600-A-10, 17p.
- BONNAH B., AKLIKOKOU K.A., AKPAGANA K. et GREASSOR M. (1998).** Contribution à l'étude des propriétés pharmacologiques des extraits hydroalcooliques de graines de *Parkia biglobosa*. *Sciences et Médecine. Revue CAMES*. **00** : 12-15.
- BOURIN M. (1994).** Pharmacologie générale et pratique. Edition Marketing (Ellipses). Paris, France. pp: 84-85.
- BOWMAN W.C. et WIER W.G. (1988).** Mechanism of release of calcium from sarcoplasmic reticulum of guinea pig cardiac cells. *J. Physiol. (London)*. **405** : 235-255.
- BRECKENRIDGE A. (1982).** Problèmes rencontrés dans le traitement de l'HTA en Afrique. In : « l'hypertension artérielle en Afrique aujourd'hui ». SIDEM Editeur, Paris, France. pp: 253-254.
- BRIZON J. et CASTAING J. (1996).** Cœur, Péricarde, Crosse aortique in: "Les feuillets d'anatomie". Fascicule 14. Editions Maloine, Poitiers, France. pp: 25-55.
- BRODDE O.E., LEIFERT F.J. et KREHI H.J. (1982).** Coexistence of β_1 and β_2 adrenoceptors in the rabbit heart: quantitative analysis of regional distribution by (-) (3 H) dihydroalprenolol binding. *J. Cardiovasc. Pharmac.* **4**: 34 – 43.

- BRONNER C. et FRESLON J.L. (1992).** Les canaux ioniques et l'équilibre ionique transmembranaire. In : « Pharmacologie moléculaire : mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments ». Edité par LANDRY Y. et GIES J.P. McGraw-Hill Publishing Compagny, Toronto, Canada. pp: 193-217.
- BROWN O.M. (1995).** Adrenergic Drugs and Adrenergic Antagonists. In: «Essentials of pharmacology». Edité par SMITH C. M. REYNARD A. M. W-B Saunders Compagny, Philadelphia, USA. pp: 75-91.
- CAMERINI F., ALBERTI E., KLUGMAN S. et SALVI A. (1980).** Primary pulmonary hypertension: Effects of Nifedipine. *Br. Heart. J.* **44**: p352.
- CARMELIET E. et VEREECKE J. (1969).** Adrenaline and plateau phase of cardiac action potential: importance of Ca^{2+} , Na^{+} and K^{+} conductance. *Pfluegers Arch.* **313**: 300-315.
- CARON J., GUEDON-MOREAU L. et LIBERSA C. (1993).** Antagonistes des mouvements du calcium et troubles du rythme. *Thérapie.* **48** : 685-695.
- CASTAIGNE A. (1988).** Bêta-stimulants et Bêta-bloquants. Pour la pratique. *Rev Prat.* **38**:569-572. [http // www.paris-nord-sftg.com/rev.press. anticalciques.0009 .htm](http://www.paris-nord-sftg.com/rev.press. anticalciques.0009 .htm). **16/04/08**.
- CASTAIGNE A. (2000).** Quel antihypertenseur en première intention ? *La Revue du Praticien, Médecine Générale.* **14** (507):1451-1452. [http // www.paris-nord-sftg.com/rev.press. anticalciques.0009 .htm](http://www.paris-nord-sftg.com/rev.press. anticalciques.0009 .htm). **16/04/08**.
- CATALA M., ANDRE J-M. et POIRIER J. (2007).** L'appareil cardiovasculaire. In : «Histologie; organes, systèmes et appareils». **2007/2008**. *CHU-PS Paris. Service d'Histologie-Embryologie. Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE, Université Paris- VI.* [http :// www.chups. Jussieu.fr.polys /histo /histoP2/ histop2. pdf](http://www.chups. Jussieu.fr.polys /histo /histoP2/ histop2. pdf). **10/12/2007**.
- CHEVALET P. et RICHARD D. (1994).** La notion de régulation en physiologie. Editions Nathan, Paris, France. pp: 83-112.
- COHEN Y. (1997).** Abrégés de Pharmacologie. 4^{ème} Ed. Révisée. Masson, Paris, France. pp: 54-55; 268-276.

- COHEN M.L. et KURZ K.D. (1988).** Pinacidil induced vascular relaxation: comparison to others vasodilators and to classical mechanisms of vasodilation. *J Cardiovasc. Pharmacol.* **12**: S5 - S9.
- COMOE K.C., SEES D et GUELAI J. (1993).** Etude de la tension artérielle en milieu urbain ivoirien. *Med. Trop.* **53** (2): 173-179.
- CORABEUF E. et GARNIER D. (1961).** Action des milieux privés de calcium et de magnésium sur l'activité électrique et mécanique du cœur isolé de cobaye. *J. Physiol, (Paris)*. **53** : 304-306
- COSMA C. (1989).** Pourquoi agir sur les canaux calciques dans l'hypertension artérielle ? Tribune médicale. pp. 7-8.
- D'ORLEANS-JUSTE P., GRATTON J-P., LEDUC R., BKAILY G. et CLAING A. (1996).** L'endothéline : pharmacologie cardiovasculaire et considérations physiopathologiques. *médecine/sciences*. **12** : 563-574.
- DATTE J.Y. et OFFOUMOU A.M. (2001).** Effet de l'extrait de *Caesalpinia bonduc* (Caesalpiniaceae) sur des souris in vivo. *Rev. Med. Pharm. Afr.* **15**:55-57.
- DATTE J.Y., TRAORE A., OFFOUMOU A.M. et VANGAH-MANDA M. (1997).** Effet antihypertensif de l'extrait aqueux de *Caesalpinia bonduc* (Caesalpiniaceae) sur la pression sanguine artérielle de cobaye. *Rev Méd. Pharm. Afr.* **11-12** : 79-88.
- DHEIN S., VAN KOPPEN C.J. et BRODDE. O.E. (2001).** Muscarinic receptors in the mammalian heart. *Pharmacol. Res.* **44** : 162-182.
- DIEZI J. (1989).** Toxicologie : principes de bases et répercussions cliniques. In «Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques». Ed SLATKINE-GENEVE. pp: 33-44.
- DIMO T., NGUELEFACKT B., KANTCHOUING P., DONGO E., RAKOTONIRINA A. et RAKOTONIRINA S.V. (1999).** Hypotensive effects of a methanol extract of *Bidens pilosa* (Linn) on hypertensive rats. *CR Acad Sci. Sciences de la vie / Life Sciences*. **322** (4): 323-329.

- DOODS H.N., DAMMGEN J., MAYER N., RINNER I. and TRACH V. (1989).** Muscarinic receptors in the heart and vascular system, *Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* **7** : 47-72.
- DRAGSTED A. et LANG B. (1957).** Etude de la toxicité par administration unique d'un nouveau médicament. *Ann. Pharmacol. Fr* : p11.
- DUCHENE-MARULHAZ P. (1973).** Effets de l'innervation cholinergique sur le cœur de mammifère. *J. Physiol. (Paris)*. **66** : 373-397.
- DUEYMES J.M. (1992).** L'endothélium, de la théorie à la pratique. *Cardiologie pratique*. pp.7-10.
- DURAO M., PRATA M.M. et GONCALVES L.M.P. (1977).** Modification of anti-hypertensive effect of beta-adrenoceptor blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet*. **2**:1005-1007.
- DUSTING G.J., DICKENS P., DINICOLANTONIO R. et DOYLE A.E. (1984).** Vascular prostacyclin and Godblatt hypertensive Rats. *J. hypertens.* **2** : 31-36 .
- EBASHI S. et ENDO M. (1968).** Calcium ion in muscle contraction *Prog. Biophys. Mol.Biol.* **18** : 123-183.
- EWANE-NYAMBI G., BOIS P. et RAYMOND G. (1993).** The effects of *Agauria salicifolia* leaf extract on calcium current and excitation-contraction coupling of isolated frog muscle cells. *J. Ethnopharmacol.* **38**: 55-61.
- FABIATO A. (1983).** Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am. J. Physiol.* **245**: 1-14.
- FABIATO A. (1985).** Time and calcium dependence of activation and inactivation of Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum of skinned canine cardiac Purkinje cell. *J. Gen. Physiol.* **85**: 247-289.
- FARHI E.R. (1995).** Drugs used to relive angina pectoris. In: «Essentials of pharmacology». Edité par SMITH C. M. REYNARD A. M. W-B Saunders Compagny, Philadelphia, USA. pp: 296 - 303.

- FATTORUSSO V. et RITTER O. (1995).** VADEMECUM CLINIQUE. Du diagnostic au traitement. 14^e édition, Editions MASSON, Paris, France. pp: 92-98.
- FIELDS J.Z., ROESKE W.R., MORKIN. And YAMAMURA H.I. (1978).** Cardiac muscarinic cholinergic receptors. Biochemical identification and characterization. *Journal of Biological Chemistry*. **253**: 3251-3258.
- FLECKENSTEIN A. (1971).** Specific inhibitor and promoters of calcium action in the excitation contraction coupling of heart muscle and their role in the prevent of production myocardial lesions. In: « calcium and the heart». *London and New York: Academic Press:USA*. pp: 135-138.
- FLECKENSTEIN A. (1977).** Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **66**: 779-785.
- FLECKENSTEIN A. (1981).** Fundamental action of calcium antagonist on myocardial and cardiac pacemaker cell membranes. In: WEISS G.B., ed. *New perspectives on calcium antagonists* Baltimore: WILLIAMS et Wilkins, USA: 59-82.
- FLECKENSTEIN A. (1983).** History of calcium antagonists. *Circ Res*. 52 (suppl I) : 1-16.
- FRAYON S., CUEILLE C., PRAT R. et GAREL J.M. (2005).** La cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV). [http //www. snv jussieu.fr/ bmedia /cmlv/ cmlv – a1.htm](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cmlv/cmlv-a1.htm). *Université PIERRE et MARIE CURIE*. **28/06/2005**.
- FRISHMAN W.H. WEINBERG P., PELED H.B., CHARLAP S. and BEER N. (1984).** Calcium entry blockers for treatment of sever hypertension and hypertension crisis. *Am. J. Med.*, special issue on calcium antagonists: 35-41.
- FRESLON J.L. (1992).** Couplage excitation-contraction des cellules musculaires: mecanismes et modulation pharmacologique. In : « Pharmacologie moléculaire : mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments». Edité par LANDRY Y. et GIES J.P. McGraw-Hill Publishing Compagny, Toronto, Canada. pp: 265-294.
- FUNK-BRENTANO C. (1992).** Canaux potassiques et arythmies. *Arch. Mol. Cœur*. **85** (4): 9-13.

- FURCHGOTT R.F. et ZWADZKI J.V. (1980).** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. **286** : 373-376.
- GALINIER M. et BOUNHOURE J.P. (1991).** Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. Editions Techniques. *Encycl Méd. chir. (Paris-France). Cardiologie-Angéiologie* , 11-902-A-10, 14 p.
- GALLI G.L.J., GESSER H., TAYLOR E.W., SHIELS H.A. et WANG T. (2006).** The role of the sarcoplasmic reticulum in the generation of high heart rates and blood pressures in reptiles. *J. Exp. Biol.*, **209**: 1956-1963
- GALPER J.B., PLEIN W. and CATTERALL W. (1977).** Muscarinic acetylcholine receptors in developing chick heart. *Journal of Biological Chemistry*. **252**: 8692-8699.
- GANONG W.F. (1977).** Physiologie Médicale. Editions Masson, Paris, France. pp: 50-52; 450-505.
- GATTIS W. et O'CONNOR C.M. (2000).** Calcium antagonist use in Heart Failure : A Re-Evaluation of Treatment options. *Drugs*, 59, Issue special 2: 17-24. [http:// www.paris-nord-sftg.com/rev.press. anticalciques.0105.htm](http://www.paris-nord-sftg.com/rev.press. anticalciques.0105.htm). **16/04/08**.
- GIES J.P. (1993).** Bases de pharmacologie moléculaire. Edition Marketing (Ellipses), Paris, France. 160 p.
- GILANI A.H., SHAHEEN E., SAEED S.A., BIBI S., IRFANULLA? H., SADIQ M. et FAIZI S. (2000).** Hypotensive action of coumarin glycosides from *Daucus carota*. *Phytomed*. **7 (5)**: 423-426.
- GIRERD X., DIGEOS-HASNIER S. et LE HEUZEY J.-Y. (1998).** Guide pratique de l'hypertension artérielle. Editions Médicales Spécialisées, Paris, France. pp: 144-148; 155-158.
- GIUDICELLI J.F. (1984).** Pharmacologie clinique et pharmacocinétique des bêta-bloquants. *Rev. Prat*. **34** : 902-922.
- GLISTSH H.G., REUTER H. et SCHOLTZ H. (1970).** Effect of internal sodium concentration on calcium fluxes in isolate guinea pig auricles. *J Physiol. (London)*, **209**: 25-43.

- GLOSSMANN H., FERRY D.R., LUBBECKE F., MEWES R. and HOFFMANN F. (1982).** Calcium channels. Direct identification with radioligand binding studies. *Trends Pharmacol. Sci.* **3**: 431-437.
- GOCAYNE J., ROBINSON D.A. et FITZGERALD M.G. (1987).** Primary structure of rat cardiac β – adrenergic and cholinergic receptors obtained by automated DNA sequence analysis: further evidence for a multigene family. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **84**: 8296-8300.
- GODFRAIND T., MILLER R. et WIBO M. (1986).** Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.* **38** : 321-416.
- GROSS F., PISA Z., STRASSER T., ZANCHETTI A., AMERY A., REDMAN C. et WILHELMSEN L. (1986).** Prise en charge de l’hypertension artérielle. Guide pratique à l’usage des médecins et du personnel paramédical, O.M.S-Genève, Suisse. pp: 18-21.
- GUAZZI M.D., FIORENTINI C., OLIVARI M.T., BARTORELLI A., NECCHI G. et POLESE A. (1980).** Short and long-term efficacy of a calcium-antagonistic agent (Nifedipine) combined with methyldopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation.* **61** : 913.
- GUEDON J. (1987).** Physiopathologie de l’hypertension artérielle : conséquences pratiques In : « Prendre en charge et traiter un hypertendu ». MEDSI Mc Graw.Hill Ed. pp : 8-14.
- GUENARD H. (1996).** Physiologie humaine, 2^{ème} édition Edition Pradel, Paris, France. pp: 169-239.
- GUIDELINES SUBCOMMITTEE (1999).** World Health Organization International Society of Hypertension. Guidelines for the management of Hypertension. *J. Hypertens.* **17**: 151-183.
- GUIMARAES S. et MOURA D. (2001).** Vascular adrenoceptors; an update. *Pharmacol Rev.* **53**: 319-356.
- GUYTON M.D., ARTHUR C. et GONTIER J. (1974).** Physiologie de l’homme. Editions HRWLTEE, Montréal (Canada). pp: 99-112; 136-148.

- HAMMER R., GIRALDO E., SCHIAVI G. B., MONFERINI E. and LANDISKI H. (1986).** Binding profile of a novel cardioselective muscarinic receptor antagonist, AF-Dx 116, to membrane of periferal tissues and brain in the rat. *Life Sci.* **38**:1653-1662.
- HARTZELL H.C. (1980).** Distribution of muscarinic acetylcholine receptors and presynaptic nerve terminals in amphibian hearts. *J. Cell Biol* **86**: 6-20.
- HENRI S. (1977).** Neurotransmetteurs et système nerveux autonome. Dans «*Système nerveux autonome*». pp: 887-897.
- HERBERG A., KEMPF F., JOSEPHSON M. et MOLINOFF P.B. (1985).** Coexistence of beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in the human heart: effects of treatment with receptor antagonists of calcium entry blockers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **234**: 561- 568.
- HESS M.E. et GABEL B.E. (1979).** Dissociation between cardiac cycle AMP and myocardial contractility induced by verapamil, calcium and magnesium ions. *Cardiology.* **64**: 75-86.
- HESS P., LANSMANN J.B. et TSIEN R.W. (1984).** Different modes of a channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists. *Nature.* **311**: 538-544.
- HODGKIN A.L. et HOROWIC Z. (1960).** Potassium contractive action in single muscle fibers. *J. Physiol (London).* **221**: 105-120.
- HONDA K., TAKANO Y. et KAMIYA H. (1993).** Pharmacological profile of muscarinic receptors in the longitudinal smooth muscle of guinea pig ileum. *Jpn. J. Pharmacol.*, **62** (1): 43-7.
- HORN R. et MARTY A. (1988).** Muscarinic activation of ionic current measured by a new whole – cell-recording method. *J. Gen. Physiol.* **92**:145-159.
- ISHII H., ITOH K. et NOSE T. (1980).** Different antihypertensif effects of nifedipine in conscious experimental hypertensive and normotensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* **64** : 21-99.
- IZZO J.L. Jr et CASE D.B. (1995).** Drug treatment of hypertension. In: “Essentials of pharmacology”. Edité par SMITH C. M. REYNARD A. M. W-B Saunders Compagny, Philadelphia, USA. pp: 278-295.

- JAILLON P., SAULEMAN P. et RAMES A. (1988).** Le récepteur β adrénergique et sa physiologie. *Rev. Prat.* **38**: 519-526.
- J N C VII (2003).** The seventh report of the Joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* **289**: 2560-2572.
- JEUNE M.X. (1991).** Quoi de neuf sur l'ANF ? Actualité, Sandoz, HTA. p 5.
- KAMANYI A., DONGMO A.B. et BOPELET M. (1995).** Etude des propriétés hypotensives de l'extrait aqueux et des Saponines totales des feuilles de *Musaga cecropioides* (Cecropiaceae) chez le rat. *Rev M éd. Pharma. Afr.* **9** : 107-117.
- KARAKI H. et MITSUI M. (1988).** Verapamil-sensitive and less sensitive contractions in the intestinal smooth muscle of the guinea-pig teania caeci. *Japan. J. Pharmacol.* **46** : 325-330.
- KARAKI H. et WEISS S.A. (1988).** Calcium release in smooth muscle. *Life sci.* **42** (2): 111-122.
- KAWAI C., KONISHI T., MATSUYAMA E. et OKAZAKI H. (1981).** Comparative effects of three calcium antagonists, Diltiazem, Verapamil and Nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Circulation* **63** : p 1035.
- KERHARO J. et ADAM J.G. (1974).** La Pharmacopée Sénégalaise traditionnelle. Plantes médicinales et toxiques. Editions. Vigot Frères, Paris, France. pp : 579-581.
- KERHARO J. et BOUQUET A. (1950).** Plantes médicinales et toxiques de la Côte d'Ivoire – Haute-Volta. Editions. Vigot Frères, Paris, France. pp 96-97.
- KOATE P., SYLLA M., DIOP G., GUEYE M. et SARR M. (1981).** Caractéristiques de l'hypertension artérielle en Afrique aujourd'hui, monographie, Paris, France. Milan-SIDEM-Editeur, pp. 145-159.
- KOATE P., SYLLA M., DIOP G., GUEYE M. et SARR M. (1987).** L'hypertension artérielle au Sénégal : épidémiologie, données cliniques et approches préventives, *Cardiologie Tropicale*, n° spécial, pp. 61-67.

- KOFFI A., TRAORE F., ADJOUNGOUA A.L. et DIAFOUKA F. (2008).** Effets pharmacologiques de *Ziziphus mauritiana* Lam (Rhamnacées) sur la pression artérielle de lapin. *Phytothérapie*. **6**: 219-227.
- KOHLHARDT M. et MUNICH Z. (1978).** Studies on the inhibitory effect of verapamil on the slow inward current in mammalian. Ventricular myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **10**: 1037-1052.
- KOHLHARDT M., BAUER B., KRAUSE H. et FLECKENSTEIN A. (1972).** New selective inhibitors of the transmembrane Ca conductivity in mammalian myocardial fibres. Studies with the voltage clamp technique. *Experientia*. **28**: 288-289.
- KOMORI S., UNNO T., NAKAYAMA T. et OHASHI H. (1998).** M2 and M3 muscarinic receptors couple, respectively, with activation of non-selective cationic channels and potassium channel in intestinal smooth muscle cells. *Jpn. J. Pharmacol.* **76** (2) : 213–218.
- KONE P.P. (1980).** Etude toxicologique, électrophysiologique et pharmacologique du venin de *Naja nigricolis* (Elapidé de Côte d'Ivoire) et d'une substance antivenimeuse de la pharmacopée traditionnelle africaine (extrait de *Securidaca longepedunculata*, Polygalacée). *Thèse de Doctorat d'Etat ès- Sciences, Université de Cocody, Abidjan Côte d'Ivoire.* n°**58**. 172p.
- KOUADIO F., KANKO C., JUGE M., GRIMAUD N., JEAN A., N'GUESSAN Y.T. et PETIT J.Y. (2000).** Analgesic and anti-inflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory Coast. *Phytotherapy research*. **14** (8): 635-637.
- KOUAKOU K.L., TRAORE F., ABO K. J-C. et EHILE E.E. (2007).** Effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Bidens Piolsa* L. (Asteraceae) sur le système cardiovasculaire de mammifères. *A. S.* **3** : 284-304.
- KYOSUKE T., KONDO H., HIRANO A., KITAZAWA T. et AKER T. (1991).** Ca²⁺ entry blockers, force staircase and the onset of the positive inotropic action of cardiotonic steroids in isolated cardiac muscle. *Gen. Pharmacol.* **21** (1) : 33 – 39.
- LANDS A. M., LUDUENA F.P. et BUZZO H.J. (1967b).** Differentiation of receptor responsive to isoproterenol. *Life Sci.* **6**: 2241 – 2249.

- LANDS A.M., ARNOLD A., MC AULIFF J.P., LUDENA F.P. et BROWN T.G. (1967a).** Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*. **214**: 597 – 598.
- LANGENDORFF O. (1895).** Untersuchungen am überlebenden säugetierherzen. *Pflügers Arch.* **61**: 291-339.
- LANGER G.A. (1968).** Ions fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation in myocardial contractility. *Physiol. Rev.* **48** : 708 –757.
- LANTELME P. (2007).** Régulation de tension artérielle. *http // [www.spiral.univ-lyon1.fr / polycops/cardiologie/cardiologie-60.html-22](http://www.spiral.univ-lyon1.fr/polycops/cardiologie/cardiologie-60.html-22) k. 05/02/07.*
- LAURENT S., BILLAUD E. et KREFT-JAIS.C. (1994).** Antagonistes du calcium. Editions techniques. *Encycl. Méd. Chir (Paris-France), Cardiologie-Angéiologie.* 11-906-A-10, 6p.
- LEBLANC M. et HUME J.R. (1990).** Sodium current induced release of calcium from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Science wash. DC.* **284** : 372 – 376.
- LEE K.S. et TSIEN R.W. (1983).** Mechanism of calcium channel blockade by Verapamil, D600, Diltiazem and Nitrendipine in single dialysed heart cells. *Nature (London).* **302**: 790-794.
- LEE C.N., WONG K.L., LIU J.C., CHEN Y.J., CHENG J.T. et CHAN P. (2001).** Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. *Planta Med.* **67** (9): 796-799.
- LEFKOWITZ R.J., STADEL J.M. et CARON M.G. (1983).** Adenylate cyclase coupled β -adrenergic receptors: structure and mechanisms of activation and desensitization. *Ann. Rev. Biochem.* **52**: 159-186.
- LEGALEREY P. (2001).** Inhibiteurs calciques. *Centre Universitaire Hospitalier de Besançon.* *http://www.besancon-cardio-org/cours/66-inhibiteurs-calciques, php.* **23/07/08.**
- LEPESCHKIN E., KATZ L.N., SCHAEFFER H., SHANES A. M. et WIEDMAN S. (1957)** .Correlation between the electrocardiogram and the transmembrane action potential in potassium and calcium deficiency of mammalian heart. *Ann. New York Acad.* **65**: 942-949.

- LEVI A.J., SPITZER K.W., KOHMOTO O. et BRIDGE J.H.B. (1994).** Depolarization-induced Ca entry via Na-Ca exchange triggers SR release in guinea-pig cardiac myocytes. *Am. J. Physiol.* **226** (35): 1422-1433.
- LIANG H.M., TANG M., LIU C.J., LUO H.Y., SONG Y.L., HU X.W., XI J.Y., GAO L.L., NIE B., LI S.Y., LAI L.L. et HESCHELER J. (2004).** Muscarinic cholinergic regulation of L-type calcium channel in heart of embryonic mice at different developmental stages. *Acta Pharmacol Sin.* **25** (1): 1450-1457.
- LOGOTHETIS D.E., KURACHI Y., NEER E.J and CLAPHAM D.E. (1987).** The β subunit of binding protein activate the muscarinic K^+ channel in Heart. *Nature.* **335**: 321-323.
- LOMPRE A.M., DE LA BASTIE D. et SCHWARTZ K. (1990).** Réticulum sarcoplasmique, biochimie et biologie moléculaire. *Rech. Hypertrophie Insuff. Card. B. Swynghedauw.* pp: 233-246.
- LOTERSZTAJN S. (1993).** Les endothélines. *Médecine/Sciences.* **9** : 1084-1093.
- LÜLLMANN H., MOHR K. et ZIEGLER A. (1998).** Atlas de poche de pharmacologie. 2^e Edition, Flammarion. Paris, France. pp: 92-93; 122-123; 304-307.
- LUTTGAU H.C et NIEDERGERKE R. (1958).** The antagonism between Ca^{++} and Na^+ ion on the frog's heart. *J. Physiol. (London).* **143**: 486-505.
- MALGRAS D.R.P. (1992).** Arbres et arbustes guérisseurs des savanes maliennes. Editions KARTHALA et ACCT, Paris, France. pp : 238-241 .
- MARQUEZ M.T., MIKULIC L.E. et ARAMENDIA P. (1982).** Interactions between sympathomimetic agonist and blocking agents: cardiac effects of phenylephrine and isoproterenol. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **3** (5): 283-289.
- MARTIN N., BARDISA L., PANTOJA C., ROMAN R. et VARGAS M. (1992).** Experimental cardiovascular depressant effect of garlic (*Allium sativum*) dialysate. *Journal of ethnopharmacology.* **37**:145-149.

- MEESTER W.D. et HARDMAN H.F. (1967).** Blockade of positive inotropic actions of epinephrine and theophylline by acetylcholine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **158**: 241-247.
- MEYER P. (1978).** Hypertension artérielle. Mécanismes, clinique, traitement. Editions Flammarion et C^{ie} Paris, France. p15.
- MEYER H., BOSSERT F., WEHNINGER E., TOWART R. et BELLMANN P. (1983).** Chemistry of calcium antagonists. *Hypertension.* **5** (Supp.2), 11 : 6-73.
- MICHIRU H. et QUENTIN J.P. (2003).** Nifedipine facilitates neurotransmitter release independently of calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100** (10) : 6139-6144.
- MILLER L.C. et TAINTER L.C. (1944).** Estimation of LD50 and its error by means of logarithmic-Probit Graph Paper. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **57** : 261-264
- MILLOGO H. GUISSOU I. P. NACOUлма O. et TRAORE A. S. (2005).** Savoir traditionnel et médicaments traditionnels améliorés. Développement durable et santé dans les pays du Sud, le médicament, de la recherche au terrain. *Colloque du 9 Décembre 2005. Centre Européen de santé Humanitaire* Lyon. <http://www.cesh.org/evenement/colloque/comm/article/millogo-article PDF>.
- MIRONNEAU C. (1992).** Canaux calciques : Approche structurale et fonctionnelle. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux.* **131** : 93-106.
- MONCADA S., PALMER R.M. et HIGG E.A. (1991).** Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* **43**: 109-142.
- MONKAM-MBOUENDE Y. (1989).** L'hypertension artérielle en Afrique Noire. *Médecine digest.* **15** : 2-8.
- MOTTE G., DINANIAN S., SEBAG ?C. et SLAMA M. (1996).** Antiarythmiques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Cardiologie-Angéiologie, 11-904-A-10, 8p.
- MOULIN M et COQUEREL A. (2002).** Pharmacologie, 2^{ème} édition Edition Masson, Paris, France. pp : 371-378 ; 483-492.

- MURPHY K.M., GOULD R.J., LARGENT B.L. AND SNYDER S.H. (1983).** A unitary mechanism of calcium antagonist's drug action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **80**: 860-864.
- N'GUESSAN J.D., TREBISSOU N.D., BAH C, ZIHIRI G.N. et GUEDE-GUINA F. (2004).** Effets de BGG, F5. (Fraction chromatographique de *Morinda morindoïdes*) sur la pression artérielle carotidienne de lapin. *Rev Méd. Pharm. Afr.* **18**: 35-44.
- NACOULMA O.O.G. (1996).** Plantes médicinales et pratiques médicales traditionnelles au Burkina Faso. Cas du plateau central. Tome II. *Thèse de Doctorat ès Sciences Naturelles. Université de Ouagadougou, Burkina Faso.* 261p.
- NARGEOT J. (1978).** Etude électrophysiologique du récepteur cholinergique des fibres myocardiques. *Thèse de Doctorat ès Sciences. Spécialité Physiologie Animale, Université François-Rabelais de Tours, France.* 211p.
- NATHANSON N.M. (1987).** The action of muscarinic agonists and antagonists in frog atrial fibers. Electrophysiological studies. *J. Pharma.* **13**: 431-51.
- NEAL M.J. (1997).** Medical pharmacology at a Glance. Blackwell Science. Third Edition, London. pp 22-23; 36-37.
- NIEDERGERKE R. et ORKAND R.K. (1966).** The dependence induced release of calcium from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Science wash. DC.* **284**: 372-376.
- NIES S. A. (1977).** Clinical pharmacology of anti-hypertensive drugs. «Symposium on hypertension ». *Medical clinics of North amer.* **61**: 675-698.
- NODA M., TAKAHASSHI H and TANABE T. (1983).** Structural homology of *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunit. *Nature.* **302**: 528-532.
- NUTTALL S.L., ROUTLEDGE H.C. et KENDALL M.J. (2003).** A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selectiv beta-blockers. *J.Clin.Pharm.Ther.* **28** (3) : 179-186.
- OFFOUMOU A.M. (1980).** Interaction chloroquine- diazépam sur les propriétés électriques et mécaniques du myomètre. Mode d'action de substances spasmogènes naturelles de la

pharmacopée Africaine (extrait d'*Alchornea cordifolia* et *Solanum rugosum*). Thèse de Doctorat d'Etat ès- Sciences, Université d'Abidjan (Côte d'Ivoire). n°56. 175p.

- OLIVEIRA E.D., LEITE T.S., SILVA B.A. et CONDE-GARCIA E.A. (2005).** Inotropic effect of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck leaf extract on the guinea pig atrium. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **38** (1):111-118.
- OMS (1998).** Communiqué OMS/39. Assemblée Mondiale de la santé: les maladies non transmissibles ont une priorité mondiale.
- OVERGAARD J., WANG T., NIELSEN O.B. et GESSER H. (2005).** Extracellular determinants of cardiac contractility in the cold, anoxic turtle. *Physiol. Biochem. Zool.* **78**: 976-995.
- PAGE E., McCALLISTER L.P. et POWER R. (1971).** Stereological measurements of cardiac ultrastructures implicated in excitation-contraction coupling (sarcotubul and T-system). *Proc. Natl. Acad. Sci.* **68** : 465- 1466.
- PALMER R.M., FERRIGE A. et MONOCADA S. (1987).** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* **327**: 524-526.
- PARTOUCHE H. (2001).** Les inhibiteurs calciques: des antihypertenseurs de troisième ligne. *La Revue Prescrire.* Tome 21 n° 217: 372-375.
- PERALTA E. G., WINSLOW J. W. and PETERSON G. L. (1987).** Primary structure and biochemical properties of an M 2 muscarinic receptor. *Sciences.* **236** : 600-605.
- POCHMALICKI G. (2004).** Cardiologie. Collection Théories et pratiques infirmières. Editions Vuibert, Paris, France. pp: 7-14; 334-337.
- REUTER H et SEITZ N. (1968).**The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. *J Physiol. (London).* **195** : 451-470.
- ROBERT C. et VINCENT P. (1995).** Le sang et la circulation. In «Biologie et Physiologie Humaines». Vuibert. Paris, France. pp: 281-306.
- ROBERT D.H. et ANDRIY E. B. (2003).** Muscarinic regulation of cardiac ion channels. *Br. J. Pharmacol.* **139** :1074-84.

- ROTH-SCHECHTER B.F., COSTENTIN J. et LANDRY Y. (1992).** Pluralité des récepteurs à un médiateur : exemples et conséquences pharmacologiques. In «Pharmacologie moléculaire : Mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments». Edité par LANDRY Y. et GIES J. P. McGraw-Hill Publishing Compagny, Toronto, Canada. pp: 519-534.
- SAFAR M. (1985).** Les inhibiteurs calciques dans le traitement de l'hypertension artérielle. Edité par PIL ; 51p.
- SAMSON A., PETER A.A., LUCY B., NKECH M.E., ABIODUM O., CHARLES W., ISA M. H. et KARNIYUS S.G. (2003).** Hypotensive activity of ethanol of *Pavetta crassipes* leaves. *Biol. Pharm. Bull.* **26** (12): 1674-1680.
- SAVINEAU J.P. (2007).** L'appareil cardiovasculaire. Cours de licence. [http : // www.ufrsdv.ubordeaux2.fr / site IML / Licencebio / Licencebio.cours / support-cours / cours JP SAVINEAU / cœur inro-anat.pdf](http://www.ufrsdv.ubordeaux2.fr/site/IML/Licencebio/Licencebio.cours/support-cours/cours/JP_SAVINEAU/cœur_inro-anat.pdf). **5/05/2007**.
- SCHIFFRIN E. L. (1996).** L'endothéline est-elle impliquée dans l'hypertension ? *médecine/sciences.* 12:599-607.
- SCHOLZ H. (1994)** Classification and mechanism of action of antiarrhythmic drugs. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **8** (5): 385-390.
- SCHWINGER R.H.G., BÖHM M. AND ERDMANN E. (1990).** Negative inotropic properties of Isradipin, Nifedipin, Diltiazem and Verapamil in diseased human myocardium tissue. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **15**: 892-899
- SHAM J.S.K., CLEEMANN L. et MORAD M. (1992).** Gating of the cardiac Ca^{2+} release channel: the role of Na^{+} current and Na^{+} - Ca^{2+} exchange. *Science Wash. DC.* **255**: 850-853.
- SHANKS R.G. (1966).** The effect of propranolol on the cardiovascular response to isoprenaline, adrenaline and noradrenaline in the anesthetized dog. *Brit. J. pharmacol.* **26**: 322-333.
- SHIGENOBU K. et SPERELAKIS N. (1972).** Calcium currents channels induced by catecholamines in chick embryonic hearts whose fast sodium channels are blocked by tetrodotoxine elevated potassium. *Circ. Res.* **31**: 932-952.

- SHULTZ P.J. et RAIJ L. (1989).** Effects of antihypertensive agents on endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **28** : 151S – 157S.
- SILBERNAGL S. et DESPOPOULOS A. (2000).** Atlas de poche de physiologie. Editions Flammarion et Cie, Paris, France. pp: 154-181.
- SINGH B.N. et VAUGHAN-WILLIAMS E.M. (1972).** A fourth class of antidysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials and on other features of cardiac function. *Cardiovasc. Res.* **6**:109-119.
- SKOU J.C. (1988).** Overview: the Na-K pump. In: Methods in enzymology. 156 parts. PATR. driven pump and related transport: the Na⁺, K⁺ pump. Eds COLOWICK S.P and KAPLAN N.O. *Academic Press INC, San Diego USA.* pp: 1-25
- SLONICK A. E. et FRISHMAN W. H. (1989).** Calcium channel blockers myocardial infarction. *Arch, Intern, Med.* **149**: 1669-1677.
- SOLOMON E.P et DAVIS P.W. (1981).** Anatomie et Physiologie Humaine. Mc Graw-Hill. 383-438.
- SOUZA A. (2005).** Contribution à la mise en évidence des mécanismes d'action pharmacologiques de ABS, une recette médicinale anti- hémorroïdaire de la pharmacopée Africaine, sur le système cardiovasculaire et le muscle lisse intestinal de mammifères. *Thèse de Doctorat d'Université. Université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire. n° 417.* 155p.
- SPEEDING M. (1985).** Calcium antagonists subgroups. *Trends Pharmacol. Sci.* **6**:109-114.
- SRINIVAS N., RAMBABU G., BEHARA S.R.B., DURGA S.L. and KRISHNA M.B. (2003).** Possible mechanism of hypotension produced 70% alcoholic extract of *Terminalia arjuna* (L.) in anesthetized dogs. *Biomed Central Complementary and Alternative Medicine.* **3**:1- 4.
- STEPHENSON R.B. (2002).** Section III: Cardiovascular physiology. In: « CUNNINGHAM J.G., Textbook of veterinary physiology ». 3rd edition, W.B.Saunders Company. pp: 110-221

- STOLL L.L. et SPECTOR A.A. (1989).** Interaction of platelet- activating factor with endothelial and vascular smooth muscle cells in coculture. *J. Cell. Physiol.* **139**: 253-261.
- STROSBERG A.D. (1993).** Structure, function and regulation of adrenergic receptors. *Protein Sci.* **2**: 1198-1209.
- TADA M. et KATZ A.M. (1982).** Phosphorylation of the sarcoplasmic reticulum and sarcolemme. *Ann. Rev. Physiol.* **44**: 401-423.
- TADDEI S., VIRDIS A., MATTEI P. et SALVETTI A. (1993).** Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension.* **21**: 929-933.
- TANAKA H. et SHIGENOBU K. (2002).** Efonidipine hydrochloride: a dual blocker of L-and T-type Ca^{2+} channels. *Cardiovasc. Drug. Rev.* **20** (1): 81-92.
- TANSEY M.G., LUBY-PHELPS K., KAMM K.E. et STULL J.T. (1994).** Ca^{2+} -dependent phosphorylation of myosin light chain kinase decreases the Ca^{2+} sensitivity of light chain phosphorylation within smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* **269** : 9912-9920.
- THERRIEN F. (2005).** Dysfonction endothéliale. <http://www.thèse.ulaval.ca./2005/23136/ch01.html>. **3/02/07**.
- TORTORA J.G et ANAGNOSTAKOS P.N. (1988).** L'appareil cardio- vasculaire : Le cœur, les vaisseaux et les voies. In « Principes d'anatomie et physiologie ». Editons Frison-Roche, Paris, France. pp : 482-499 ; 512-526.
- TOUZE J.E. (2001).** L'évolution des maladies cardiovasculaires dans les pays en développement. Exposé introductif sur les maladies cardiovasculaires et l'hypertension artérielle du 6^{ème} congrès francophone international de la médecine tropicale organisé par la Société de pathologie exotique à Dakar du 22 au 25 Octobre 2001 ayant pour thème «Santé et urbanisation en Afrique».
- TRAORE A., DATTE J.Y., OFFOUMOU A.M., AKA K.J. et SAYADOGO. (1999).** Effets antihypertensifs de l'extrait aqueux de *Jatropha gossypifolia* sur la pression artérielle de mammifères. *Rev Méd Pharm. Afr.* **13**: 41-48.

- TRAORE F., SORO T.Y., NENE-BI S. A. et SOUZA A. (2002).** Etudes toxicologiques de *Swartzia madagascariensis* (Cesalpiniaceae) et d'*Erythrina senegalensis* (Fabaceae). *Rev Iv.Sci. Tech.* **3**: 141-151.
- TRAORE F., ZAHOUI O.S., NENE-BI S. A. et KONE P.P. (2007).** Effets pharmacologiques de *Heliotropium indicum* (Boraginaceae) sur la respiration et le système cardiovasculaire de mammifères. *Rev Méd Pharm. Afr.* **20**: 79-91.
- TRIGGLE D.J. (1995).** Calcium: Hormonal regulation and calcium channel antagonists. In: «Essentials of pharmacology». Edité par SMITH C. M. REYNARD A. M W-B Saunders Compagny, Philadelphia, USA. pp: 309 - 318.
- VANDER A.J., SHERMAN J.H., LUCIANO D.S. et BRIERE R. (1995).** Physiologie Humaine. 3^e Edition, Editons Chenelière / Mc Graw-Hill, Montréal, (Québec), Canada. pp :.383-446.
- VANHOUTTE P.M. (1976).** Inhibition by acetylcholine of adrenergic neurotransmission in vascular smooth muscle. In *Physiology of smooth muscle*: 369-376.
- VANHOUTTE P.M. (1988).** Vascular endothelium and Ca²⁺ antagonists. *J. cardiovascular Pharmacol.* **19** (suppl 6): S21-S28.
- VAUGHAN-WILLIAMS E.M. (1970).** Classification of antiarrhythmic drugs. In « Cardiac Arrhythmias». Sodertalje. Astra. 449- 472.
- VAUGHAN-WILLIAMS E.M. (1984).** A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of a new drugs. *J. Clin Pharmacol.* **24** : 129-147.
- WAEBER B. et BRUNNER H.R. (1995).** Inhibition du système rénine-angiotensine comme modalité thérapeutique. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Cardiologie-Angéiologie*, 11-908-A-10, 8p.
- WATANABE A. M., McCONNAUGHEY M.M., STRAWBRIGBE R.A., FLEMMING J. W., JONES L.R et BESCH H.R. (1978).** Muscarinic cholinergic receptor modulation of β -adrenergic receptor affinity of catecholamines. *J. Biol. Chim.* **253**: 4833-4836.

- WEBB J.J. et HOLLANDER P.B. (1956).** The action of acetylcholine and epinephrine on the cellular membrane potentials and contractility of the rat atrium. *Circulat. Res.* **4**: 332-336.
- WERNER W.K. (1984).** Treatment of hypotension with calcium channel blockers: European data. *Am. J. Med.*, special issue on calcium antagonists: 143-149.
- WITCHITZ S. (1994).** Bêta-bloqueurs. Editions Techniques. *Encycl. Méd. Chir. Paris, France. Cardiologie-Angéiologie.* 11-903-A-10. 7p.
- YANAGISAWA M., KURIHARA H., KIMURA S., TOMOBE Y., KOBAYASHI M., MITSUI Y., YAZAKI Y., GOTO K. et MASAKI T. (1988).** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* **332** : 411-415.
- YAPO A., OTOKORE D.A., BIDIE A.P., ABO K.J.C., DATTE Y.J. et GUEDE-GUINA F. (2002).** Mécanisme de l'action cholinergique de MAI-BAO sur le cœur de rat. *Afr Bioméd.* **7** (4) : 29-38.
- ZANNAD F. (1988).** Pharmacologie des antagonistes du calcium. *Rev. Prat.* **38** (27) : 1965-1970.



ANNEXES

PUBLICATIONS

ARTICLE 1

15 - POTENTIALISATION PAR UN EXTRAIT AQUEUX D'ECORCE DE *PARKIA BIGLOBOSA* (MIMOSACEAE) DE L'HYPOTENSION INDUITE PAR L'ACÉTYLCHOLINE

PAR : KASSI^{*1}, Y. ; AKA^{*}, J. ; SOUZA^{*}, A. ; ABO^{*}, K.J.C. ; KANKO^{**}, C. ; EHILE^{***}, E.E.

RESUME : Un extrait aqueux de *Parkia biglobosa* (EAPB), à des concentrations comprises entre 1,18 à 18,93 mg/kg de poids corporel, induit une hypotension dose-dépendante au niveau de la pression artérielle de lapin. Alors qu'une hypotension induite par l'acétylcholine (ACh) est fortement réduite par l'atropine à 5.10^{-6} mg/kg de poids corporel, celle provoquée par EAPB est au contraire potentialisée par cet antagoniste muscarinique.

L'interaction Acétylcholine-EAPB a révélé que l'amplitude de l'hypotension n'est accentuée que lorsque AEPB a été injecté après l'Acétylcholine et non avant. La potentialisation observée en présence d'Acétylcholine a été également confirmée lors de la stimulation des nerfs (X) et de De Cyon. Il a été conclu que l'action de EAPB n'implique pas des récepteurs cholinergiques muscariniques, mais pourrait agir comme un β -bloquant ou un anticalcique.

MOTS CLES : PARKIA BIGLOBOSA ; ACÉTYLCHOLINE ; ATROPINE ; HYPOTENSION ; POTENTIALISATION.

SUMMARY : An aqueous extract of *Parkia biglobosa* (AEPB), at concentrations ranging from 1,18 to 18,93 mg/kg of body weight, dose-dependently decreased the rabbit blood pressure. Whereas hypotension induced by acetylcholine (ACh) was significantly reduced by atropine (5.10^{-6} mg/kg of body weight), that caused by AEPB was potentiated by this muscarinic receptors antagonist.

Acetylcholine-AEPB interaction showed an enhanced hypotension amplitude only when AEPB was injected after Acetylcholine and not before. AEPB potentiated effect observed with Acetylcholine was also confirmed while stimulating vagal (X) and De Cyon nerves. It was concluded that AEPB action was not mediated by cholinergic muscarinic receptors, but may imply an adrenergic β -blocker or a calcium entry blocker.

KEY WORDS : PARKIA BIGLOBOSA ; ACÉTYLCHOLINE ; ATROPINE ; HYPOTENSION ; POTENTIATION

I - INTRODUCTION

L'hypertension artérielle constitue la maladie cardiovasculaire la plus répandue en Afrique Noire (AKINKUNGBE, 1976 et 1987 ; BERTRAND, 1985 et 1997 ; MONKAMMBOUENDE, 1989).

KOATE *et al* (1981), puis BERTRAND (1985) ont aussi indiqué qu'elle constituait un problème majeur de santé publique dans la plupart des pays africains. Cette affection se présente sous deux formes selon que les causes sont facilement identifiables ou pas. On parle alors d'hypertension primitive ou essentielle et d'hypertension secondaire (GROSS *et al.*, 1986).

^{*} Laboratoire de Physiologie Animale, Université d'Abidjan-Cocody, UFR Biosciences, 22 BP 582 Abidjan 22, Côte d'Ivoire.

^{**} Laboratoire de Chimie Organique Structurale et Biologique, Université d'Abidjan-Cocody, UFR SSMT, 22 BP 582 Abidjan 22, Côte d'Ivoire.

^{***} Laboratoire de Physiologie Animale, Pharmacologie et Pharmacopée, Université d'Abobo-Adjamé, UFR des Sciences de la Nature, 02 BP 801 Abidjan 02, Côte d'Ivoire.

1 – Adresse de correspondance : yomalan_atta@yahoo.fr

Pour ces auteurs, les causes premières de l'hypertension essentielle sont, entre autres, l'augmentation de la résistance périphérique par la réduction des diamètres des vaisseaux (dépôt de cholestérol par exemple sur leurs parois internes), une augmentation exagérée du débit sanguin artérielle suite à une hypernatrémie par exemple et, enfin, un dysfonctionnement de la régulation de la pression artérielle par le système nerveux autonome (stress).

Quant à l'hypertension artérielle secondaire, les causes sont multiples et peuvent provenir de l'administration de drogues ou de produits chimiques, d'états physiologiques particuliers (grossesse par exemple) et de maladies organiques particulières, congénitales ou acquises, dont les néphropathies sont parmi les plus courantes (KOATE et al., 1987).

La réduction ou la suppression de l'hypertension passe par un traitement pharmacologique et/ou par l'application de règles hygiéno-diététiques. Le nombre de plus en plus important de cas d'hypertension révélés en Afrique Noire, amène tous les spécialistes et organisations de santé publique, à préconiser également dans le traitement des malades, les tradimédicaments qui sont de plus en plus à leur portée au plan socioculturel et économique.

En effet, concernant le traitement de l'hypertension, la médecine traditionnelle dispose de nombreuses recettes médicamenteuses à base de plantes, reconnues pour leurs effets pharmacologiques. Dans ce contexte, ADJANOHOUN *et al* (1987), ont rapporté plusieurs vertus curatives de l'écorce de *Parkia biglobosa* (Mimosaceae), communément appelé *nééré* en langue malinké (Côte d'Ivoire). Elle est généralement utilisée dans le traitement de l'amibiase, l'ankylostomiase, l'ascaridose, l'asthme, la stérilité, les ulcères gastroduodénaux. Il est également préconisé dans le traitement des douleurs dentaires et des troubles cardiaques. Par ailleurs, les travaux de KOUADIO *et al.* (2000), réalisés à partir d'extraits hexanique, méthanolique et aqueux d'écorce, ont aussi mis en évidence des propriétés analgésiques et anti inflammatoire du *nééré*.

Enfin, ASSANE *et al.* (1990), BONNAH *et al.* (1998), ont montré que les graines de cette plante présentent une activité anti-hypertensive. Ce travail, réalisé avec l'extrait total de l'écorce de *Parkia biglobosa* sur la pression artérielle de lapin, a pour objectif d'approfondir les études sur ses mécanismes d'action au niveau du système cardio-vasculaire.

II - MATERIEL ET METHODES

1 - Matériel biologique

1 - 1 : Préparation de l'extrait aqueux de *Parkia biglobosa* (EAPB)

Parkia biglobosa (Mimosaceae) est un arbre de 10 à 13 mètres de hauteur. Cette plante pousse dans les zones tropicales africaines, en particulier dans les savanes du Nord de la Côte d'Ivoire.

L'écorce est découpée en menus morceaux, séchés à l'air ambiant, puis broyés dans un broyeur mécanique à boules pendant au moins une heure. On obtient une poudre suffisamment fine, de couleur marron.

Cinquante grammes (50g) de broyat sont mixés pendant 24 heures dans 1 litre d'eau distillée. La solution obtenue est filtrée sur du coton hydrophile et du papier filtre "Wattman". Le filtrat recueilli dans un ballon est ensuite évaporé sous vide à 90°C, à l'aide d'un évaporateur rotatif de type rotavapor "Büchi" et séché à l'étuve à 100°C. On obtient une fine poudre parfaitement hydrosoluble, de couleur marron qui est l'extrait aqueux brut de l'écorce de *Parkia biglobosa* (EAPB). Une solution mère est ensuite préparée avec une quantité donnée de cette poudre et à partir de laquelle les solutions expérimentales à différentes concentrations seront réalisées.

1-2 Matériel animal

Des lapins de l'espèce *Oryctolagus cuniculus* (*Leporidae*) ont été utilisés comme animaux d'expérimentation pour l'étude de la pression artérielle. Ces lapins proviennent des fermes de la banlieue de la ville d'Abidjan.

Les expériences sont réalisées sur des individus pesant au moins 1,5 kg. Les conditions de préparation de l'animal pour l'enregistrement de la pression artérielle sont identiques à celles décrites par EHILE *et al* (1991) et ABO *et al* (2000).

2 - Dispositif expérimental et technique d'enregistrement

Le dispositif expérimental employé pour l'enregistrement de la pression artérielle chez le lapin est basé sur le principe du manomètre de Ludwig.

La pression intracarotidienne est recueillie par l'intermédiaire d'un cathéter relié à un tube en U du manomètre sur un lapin anesthésié à l'éthylcarbamate, dosé à 40%, à raison de 1g/kg de poids corporel. Cette méthode permet de mesurer le niveau de pression de référence chez le lapin et d'enregistrer les différentes ondes responsables de l'établissement de cette pression.

Les variations de la pression artérielle sont transmises par un stylet flottant sur du mercure dans le tube en U contenant la solution physiologique en communication avec le sang carotidien. Elles sont inscrites sur du papier enfumé placé sur un cylindre entraîné à vitesse constante par un moteur, dans les conditions décrites par ABO *et al* (2000).

3 - Substances pharmacodynamiques

Les substances de référence utilisées dans le cadre de cette étude sont : le chlorure d'acétylcholine (ACh) et l'atropine (ATR), fabriquées par la société PROLABO. Ces substances pharmacodynamiques, ainsi que les extraits de *Parkia biglobosa*, sont injectés à l'animal par la veine saphène.

4 - Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm ESM (erreur standard sur la moyenne). Le test « t » de Student a été utilisé pour le traitement statistique des données et le logiciel GraphPad Prism version 3.0 (San Diego, CA, USA) nous a permis de réaliser les graphiques.

III - RESULTATS

1 - Effet dose- réponse de EAPB sur la pression artérielle de lapin

La figure 1A est un enregistrement type de l'effet de doses croissantes et cumulées de EAPB sur la pression artérielle de lapin. Pour des concentrations allant de 1,18 à 18,93mg/Kg de poids corporel, EAPB induit une hypotension dose- dépendante. Le temps d'action de l'effet de la substance compris entre une (1) et deux (2) minutes est d'autant plus long que la dose de EAPB injectée est élevée. A partir des doses supérieures ou égales à 18,93 mg /Kg de poids corporel, le retour de la pression au niveau initial reste partiel.

La courbe de la figure 1B traduit la diminution de la pression artérielle du lapin en fonction de la dose de EAPB. Elle présente une allure sigmoïde avec une zone de forte diminution de la pression se situant entre 2,5 et 6 mg/Kg de poids corporel.

2 - Effet dose- réponse de l'ACh sur la pression artérielle de lapin.

Un enregistrement type de l'effet de doses cumulées d'ACh sur la pression artérielle de lapin dans la gamme de concentrations se situant entre 5.10^{-9} à 5.10^{-2} mg /Kg de poids corporel est présenté dans la figure 2A. L'hypotension dose-dépendante observée (figure 2A2 à A6) est parfaitement réversible en moins de deux (2) minutes, pour des concentrations strictement inférieures à 5.10^{-3} mg/Kg de poids corporel. A partir de cette dose (figure 2A5 à A6), la réversibilité totale est obtenue au bout de dix (10) minutes.

La courbe de la variation de la pression artérielle en fonction de la dose d'ACh, représentée dans la figure 2B, a également une allure sigmoïde avec une zone de forte diminution de la pression artérielle située entre 5.10^{-8} et 5.10^{-4} mg/Kg de poids corporel.

3 - Effets comparés des interactions EAPB-Atropine et ACh-Atropine sur la pression artérielle.

La figure 3 (A1 et A2) montre l'effet de EAPB seul, à 4,73 mg/Kg de poids corporel, puis après une injection ultérieure d'Atropine à 5.10^{-6} mg/Kg de poids corporel. L'Atropine potentialise nettement l'effet de EAPB qui passe de 30 mmHg à 42 mmHg, soit une augmentation de 12 %.

L'expérience de la figure 3 (B1 et B2) a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, en présence d'ACh, puis après une injection d'Atropine. On assiste à une nette diminution de l'effet d'ACh sur la pression artérielle qui passe de 38 mmHg à 24 mmHg soit une réduction de 14%.

4 - Effets comparés des interactions EAPB - ACh et EAPB-stimulation des nerfs (X) et de De Cyon sur la pression artérielle.

4 - 1 Interaction EAPB - ACh sur la pression artérielle.

L'ACh à 5.10^{-5} mg/Kg de poids corporel (figure 4A) et EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel (figure 4B) induisent, respectivement, des hypotensions prononcées de 30 et 24 mmHg.

Lorsque l'injection de EAPB précède celle de ACh, l'hypotension est de 24 mmHg (figure 4C). Par contre, lorsque l'injection d'ACh précède celle de EAPB, l'hypotension s'accroît pour atteindre 40 mmHg (figure 4D).

Ainsi, l'ACh ne potentialise l'effet hypotenseur de EAPB que si elle est injectée postérieurement. Il est à remarquer par ailleurs (figure 4 A à D) que l'intensité et la durée de l'hypotension induite par l'ACh, EAPB, EAPB-ACh et ACh-EAPB est dans l'ordre croissant suivant : EAPB < ACh < EAPB-ACh < ACh-EAPB.

4 - 2 Interaction EAPB-stimulation des nerfs X et de De Cyon sur la pression artérielle.

EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel induit une hypotension de 18mmHg (figure 5A). La stimulation du nerf X (figure 5B1) et du nerf de De Cyon (figure 5C1) provoque, respectivement, des hypotensions de 20 et 0 mmHg.

Lorsque l'injection de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel précède la stimulation des nerfs, les hypotensions induites ne sont plus que de 16 mmHg pour le nerf X (figure 7B2) et 6mmHg pour le nerf de De Cyon (figure 5C2). Par contre, si la stimulation des nerfs précède l'injection de EAPB, l'hypotension observée est de 22 mmHg pour le nerf X (figure 5B3) et 12 mmHg pour le nerf de De Cyon (figure 5C3).

IV - DISCUSSION-CONCLUSION

Nos résultats montrent que EAPB induit une hypotension dose-dépendante.

Cette action est semblable à celle induite par l'ACh et certaines substances cholinomimétiques telles que *Jatropha gossipifolia* (TRAORE *et al.*, 1999), *Mareya micrantha* (ABO *et al.*, 2000), *Morinda morindoïdes* (N'GUESSAN *et al.*, 2004). Cela laisse suggérer que EAPB contient des principes actifs cholinomimétiques.

Il est connu que l'ACh, en se fixant sur les récepteurs muscariniques cardiaques M₂ (GALPER *et al.*, 1977 ; FIELDS *et al.*, 1978 ; NARGEOT, 1978 ; HARTZELL, 1980 ; NODA *et al.*, 1983) et vasculaires M₃ (VANHOUTTE 1976 ; LOGOTHETIS *et al.*, 1987 ; DOODS *et al.*, 1989 ; STOLL et SPECTOR, 1989 ; NEAL, 1997) induit une cardioinhibition et une vasodilatation aboutissant à une hypotension. Par ailleurs, il est bien établi que l'action hypotensive de l'ACh est supprimée par l'atropine, inhibiteur compétitif des récepteurs cholinergiques muscariniques (HENRY, 1977 ; ALBERT *et al.*, 1990 ; NEAL, 1997).

Dans la perspective de voir si l'hypotension induite par EAPB peut être influencée dans le même sens que ACh par l'atropine, l'injection de EAPB ou ACh a été suivie par celle de l'atropine. Il a été observé que l'atropine à 5.10⁻⁶ mg/kg de poids corporel réduit considérablement l'hypotension induite par l'ACh à 5.10⁻⁵ mg/kg de poids corporel. Par contre, l'hypotension induite par EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel est potentialisée par cette même dose d'atropine.

On peut en conséquence suggérer que le mécanisme d'action de EAPB sur la pression artérielle n'implique pas des récepteurs cholinergiques muscariniques. De plus, on ne peut pas parler non plus de récepteurs cholinergiques nicotiniens qui auraient donné, probablement, une hypertension liée à une cardioaccélération.

En effet, l'injection de EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel potentialise l'hypotension induite par l'ACh à 5.10^{-5} mg/kg de poids corporel. De plus, cette potentialisation a été confirmée par les effets de EAPB au cours de la stimulation des nerfs (X) et de De cyon qui, tous, libèrent de l'ACh au niveau du cœur.

Que ce soit en présence d'ACh ou de la stimulation des nerfs (X) et de De Cyon, l'hypotension n'est exacerbée que si l'effet de l'ACh précède celui de EAPB. Cette observation ajoutée au fait que l'atropine n'inhibe pas de façon significative l'hypotension induite par EAPB, permet de suggérer l'existence de sites différents de fixation de ACh et EAPB.

Des effets hypotenseurs indépendants des récepteurs cholinergiques muscariniques ont été rapportés par ABO *et al.* (2000) et YAPO *et al.* (2002) et YAPO (2003). EAPB pourrait agir soit comme un β -bloquant (DURAO *et al.*, 1977 ; NIES, 1977 ; WATANABE *et al.*, 1978 ; MARQUEZ *et al.*, 1982 ; WITCHITZ, 1994), soit comme une substance anticalcique (KARAKI et MITSUI., 1988 ; KARAKI et WEISS., 1988 ; VANHOUTTE, 1988 ; CARON *et al.*, 1993 ; LAURENT *et al.*, 1994 ; BERDEAUX, 1995 ; COHEN, 1997). Les expériences en cours permettront d'apporter une réponse définitive au mode d'action de EAPB.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – ABO, K.J.C. ; AKA, K.J. ; EHILE, E.E. ; GUEDE-GUINA, F. ; TRAORE, F. (2000) : Effets cholinergiques d'un extrait aqueux brut de *Mareya micrantha* (Euphorbiacée) sur la pression artérielle et l'activité cardiaque, *Afrique Biomédicale*, vol 5, n°3, pp11-20.
- 2 – ADJANOHOON, E.J. ; AHYI, M.R.A. ; AKE-ASSI, L. ; AKPAGANA, K. ; CHIBON, P. ; HADJI-EL, A. ; EYME, J. ; GARBA, M. ; GASSITA, J.N. ; GBEASSOR, M. ; GOUDOTE, E. ; GUINKO, S. ; HODOUTO, K.K. ; HOUNGNON P. ; KEITA, A. ; KEOULA, Y. ; KLUGA OCLOO, W.P. ; LO, I. ; SIAMEVI K.M. ; TAFFAME, K.K. (1987) : Médecine traditionnelle et pharmacopée. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo, *Rapport ACCT*, Paris, France. 225p.
- 3 – AKINKUNGBEO, O. (1976) : The epidemiology of hypertension in Africa, In *Cardiovascular disease in Africa*, Symposium ciba-Geigy, pp91-100.
- 4 – AKINKUNGBEO, O. (1987) : World epidemiology of hypertension in blacks. *J clin hypertension*, (suppl. 3) (3), 1s-8s.
- 5 – ALBERT, B. ; BRAYD. ; LEWIS, T. ; RAFFAM (1990) : Biologie Moléculaire de la cellule, 2^{ème} Ed. Med. Sci., Flammarion, pp613-625.
- 6 – ASSANE, M. ; BABA MOUSSA, R. ; BASSENE, E. ; SERE, A. (1993) : Etude de l'action antihypertensive des graines de *Parkia biglobosa*. (JACQ). Benth. chez le rat. *Dakar médical*, 28(1), pp49-54.

POTENTIALISATION PAR UN EXTRAIT AQUEUX D'ECORCE DE *PARKIA BIGLOBOSA* (MIMOSACEAE)

7 – BERDEAUX, A. (1995) : Interactions entre vasodilatateurs et endothélium vasculaire (mécanisme, conséquences thérapeutiques), Editions techniques, *Encycl. Méd. Chi* (Paris, France). Cardiologie-Angiologie, 11-901-A-1G, 7p.

8 – BERTRAND, E. (1985) : Hypertension artérielle, problème de santé publique en Afrique noire, *Bull Acad. Nat-Med*.vol. 169 (s), pp623-631.

9 – BERTRAND, E. (1997) : Evolution épidémiologique des maladies cardiovasculaires dans les pays en voie de développement, *Arch. des maladies du cœur et des vaisseaux*, vol. 90, n°7, pp981-985.

10 – BONNAH, B. ; AKLIKOKOU, K.A. ; AKPAGANA, K. ; GBEASSOR, M. (1998) : Contribution à l'étude des propriétés pharmacologiques des extraits hydroalcooliques de graines de *Parkia biglobosa*, Sciences et Médecine, *Revue CAMES*, vol. 00, pp12-15.

11 – CARON, J. ; GUEDON-MOREAU, L. ; LIBERSA, C. (1993) : Antagonistes des mouvements du calcium et troubles du rythme, *Thérapie*, 48, pp685-695.

12 – COHEN, Y. (1997) : Abrégés de Pharmacologie, 4^{ème} Ed. Révisée. Masson, Paris. 276p.

13 – DOODS, H.N. ; DAMMGEN, J. ; MAYER, N. ; RINNER, I. ; TRACH, V. (1989) : Muscarinic receptors in the heart and vascular system, *Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* 7, pp47-72.

14 – DURAO, M. ; PRATA, M.M. ; GONCALVES, L.M.P.(1977) : Modification of antihypertensive effect of beta-adrenoceptor blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis, *Lancet* 2, pp1005-1007.

15 – EHILE, E.E. ; MENSAH-NYANGA, A. ; GUEDE-GUINA, F. ; AKA, K.J. (1991) : Effets pharmacologiques de la Mansonine sur les arythmies induites au niveau du cœur isolé de rat, *J. Ethnopharmacol.* 33, pp179-185.

16 – FIELDS, J.Z. ; ROESKE, W.R. ; MORKIN ; YAMANURA, H.I. (1978) : Cardiac muscarinic cholinergic receptors. Biochemical identification and characterization, *Journal of Biological chemistry*, 253, pp3251-3258.

17 – GALPER, J.B. ; KLEIN, W. ; CATTERALL W. (1977) : Muscarinic acetylcholine receptors in developing chick heart, *Journal of biological chemistry*, 252, pp8692-8699.

18 – GROSS, F. ; PIS, A.Z. ; STRASSER, T. ; ZANCHETTI, A. ; AMERY, A. ; REDMAN, C. ; WILHELMSSEN, I. (1986) : Prise en charge de l'hypertension artérielle. Guide pratique à l'usage des médecins et du personnel paramédical, O.M.S., Genève, pp18-21.

- 19 – HARTZELL, H.C. (1980) : Distribution of muscarinic acetylcholine receptors and presynaptic nerve terminals in amphibian heart, *Journal of cell Biology*, 86, pp6-20.
- 20 – HENRI, S. (1977) : Neurotransmetteurs et système nerveux autonome. Dans «Système nerveux autonome», pp887-897.
- 21 – KARAKI, H. ; MITSUI, M. (1988) : Verapamil-sensitive and less sensitive contractions in the intestinal smooth muscle of guinea-pig taenia caeci, *Japan J Pharmacol.*, 46, pp325-330.
- 22 – KARAKI, H. ; WEISS, S.A. (1988) : Calcium release in smooth muscle, *Life Science*, 42 (2), pp111-122.
- 23 – KOATE, P. ; SYLLA, M. ; DIOP, G. ; GUEYE, M. ; SARR, M. (1981) : Caractéristiques de l'hypertension artérielle en Afrique aujourd'hui, monographie, Paris, Milan-SIDEM-Editeur, pp145-159.
- 24 – KOATE, P. ; SYLLA, M. ; DIOP, G. ; GUEYE, M. ; SARR, M. (1987) : L'hypertension artérielle au Sénégal : épidémiologie, données cliniques et approches préventives, *Cardiologie Tropicale*, n° spécial, pp61-67.
- 25 – KOUADIO, F. ; KANKO, C. ; JUGE, M. ; GRIMAUD, N. ; JEAN, A. ; N'GUESSAN, Y.T. ; PETIT, J.Y. (2000) : Analgesic and antiinflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory coast, *Phytotherapie research.*, 14 (8), pp635-637.
- 26 – LAURENT, S. ; BILLAUD, E. ; KREFT-JAIS, C. (1994) : Antagonistes du calcium. Editions techniques, *Encycl. Méd. Chir* (Paris-France), *cardiologie-angéiologie*, 11-906-A-10, 6p.
- 27 – LOGOTHETIS, D.E. ; KURACHI, Y. ; NEER, E. J. ; CLAPHAM, D.E. (1987) : The β subunit of binding protein activate the muscarinic K^+ channel in Heart, *Nature* ; 335, pp321-323.
- 28 – MARQUEZ, M.T. ; MIKULIC, L. E. ; ARAMENDIA, P. (1982) : Interactions between sympathomimetic agonist and blocking agents : cardiac effects of phenylephrine and isoproterenol, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*, 3 (5), pp283-289.
- 29 – MONKAM-MBOUENDE, Y. (1989) : L'hypertension artérielle en Afrique Noire. *Médecine digest*, Vol. 15, pp2-8.
- 30 - N'GUESSAN, J.D. ; TREBISSOU, N.D. ; BAH, C. ; ZIHIRI, G.N. ; GUEDE-GUINA, F. (2004) : Effets de BGG, F5. (Fraction chromatographique de *Morinda morindoides*) sur la pression artérielle carotidienne de lapin, *Revue Méd. Pharm. Afr.*, Vol. 18, pp35-44.

- 31 – NARGEOT, J. (1978) : Etude électrophysiologique du récepteur cholinergique muscarinique des fibres myocardiques. Thèse de Doctorat ès sciences. Spécialité Physiologie Animale. Université François-Rabelais de Tours. 211p.
- 32 – NEAL, M.J. (1997) : Autonomie drugs acting at cholinergic synapses. In « *Medical pharmacology at a Glance* », Blackwell Science, Third Edition, London, pp22-23.
- 33 – NIES, S.A. (1977) : Clinical pharmacology of anti-hypertensive drugs. «Symposium on hypertension », *Medical clinics of North, Amer.*, 61, pp675-698.
- 34 – NODA, M. ; TAKAHASSHI, H. ; TANABE, T. (1983) : Structural homology of *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunit, *Nature*, 302, pp528-532.
- 35 – STOLL, L.L. ; SPECTOR, A.A. (1989) : Interaction of platelet-activating factor with endothelial and vascular smooth muscle cells in coculture, *J. cell. Physiol.*, 139, pp253-261.
- 36 – TRAORE, A. ; DATTE, J.Y. ; OFFOUMOU, A.M. ; AKA, K.J. ; SAWADOGO (1999). Effets antihypertensifs de l'extrait aqueux de *Jatropha gossypifolia* sur la pression artérielle de mammifères, *Revue Méd Pharm. Afric.* 13, pp41-48.
- 37 – VANHOUTTE, P.M. (1976) : Inhibition by acetylcholine of adrenergic neurotransmission in vascular smooth muscle. In *Physiology of smooth muscle*, pp369-376.
- 38 – VANHOUTTE, P.M. (1988) : Vascular endothelium and Ca²⁺ antagonists, *J. cardiovascular Pharmacol.*, 19 (suppl6), s21-s28.
- 39 – WATANABE, A.M. ; Mc CONNAUGHEY, M.M. ; STRAWBRIGBE, R.A. ; FLEMMING, J.W. ; JONES, L.R. ; BESCH, H.R. (1978) : Muscarinic cholinergic receptor modulation of β -adrenergic receptor affinity of catecholamines, *J. Biol. Chim.*, 253, pp4833-4836.
- 40 – WITCHITZ, S. (1994) : Bêta-bloqueurs, Editions Techniques *Encycl. Méd. Chir.*, Paris, France, cardiologie-angiologie, 11-903-A-10, 7p.
- 41 – YAPO, A. (2003) : Prospection dans le mécanisme biochimique de l'action cardiovasculaire de MAÏ BAO (champignon thé-trésor) par séquençage chromatographique. Thèse de doctorat troisième cycle, Université de Cocody (Abidjan), n° 390, 220p.
- 42 – YAPO, A. ; OTOKORE, D.A. ; BIDIE, A.P. ; ABO, K.J.C. ; DATTE, Y.J. ; GUEDE-GUINA, F. (2002) : Mécanisme de l'action cholinergique de MAÏ-BAO sur le cœur de rat, *Afrique Biomédicale*, volume 7, n° 4, pp29-38.

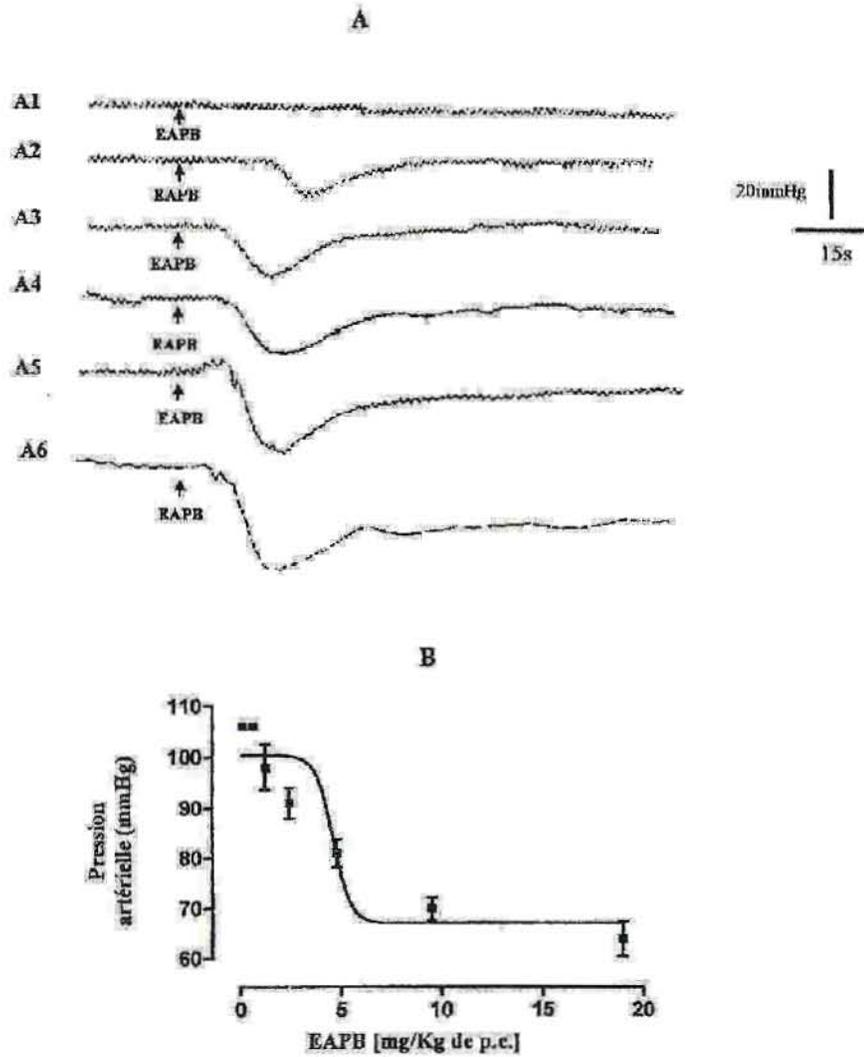


Figure 1 : Effet de EAPB sur la pression artérielle de Lapin

A: Effet dose - réponse de EAPB sur la pression artérielle de Lapin

Les flèches indiquent le moment de l'injection de EAPB

A1 à A6: Effets de EAPB à 0,56 (A1), 1,18 (A2), 2,36 (A3), 4,73 (A4), 9,46 (A5) et 18,93 mg /Kg de poids corporel (A6).

B: Evolution de la pression artérielle de Lapin en fonction de la dose de EAPB

POTENTIALISATION PAR UN EXTRAIT AQUEUX D'ECORCE DE *PARKIA BIGLOBOSA* (MIMOSACEAE)

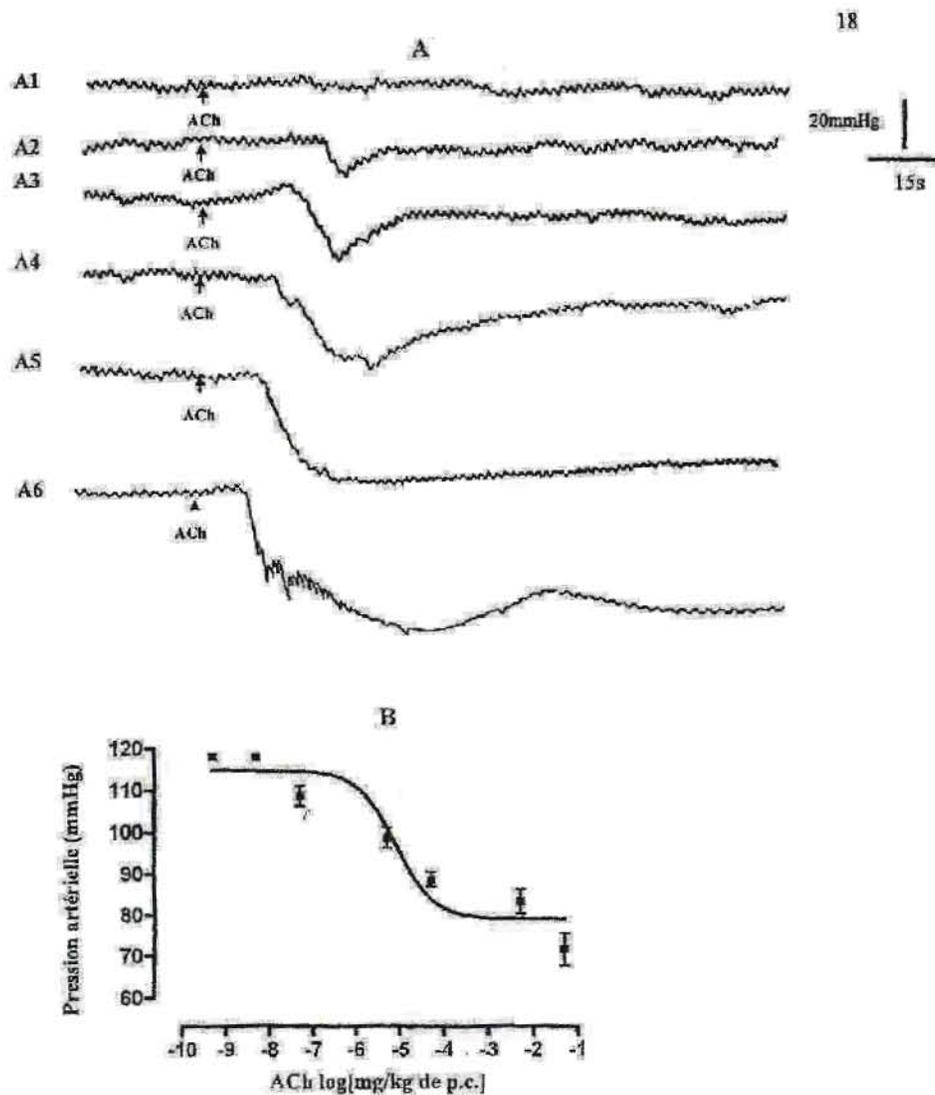


Figure 2 : Effet de l'acétylcholine (ACh) sur la pression artérielle de Lapin

A: Effet dose - réponse de l'acétylcholine (ACh) sur la pression artérielle de Lapin

Les flèches indiquent le moment de l'injection de ACh.

A1 à A6: Effets de ACh à $5 \cdot 10^{-9}$ (A1), $5 \cdot 10^{-8}$ (A2), $5 \cdot 10^{-6}$ (A3),

$5 \cdot 10^{-5}$ (A4), $5 \cdot 10^{-3}$ (A5) et $5 \cdot 10^{-2}$ mg/Kg de poids corporel (A6).

B: Evolution de la pression artérielle en fonction de la concentration de ACh

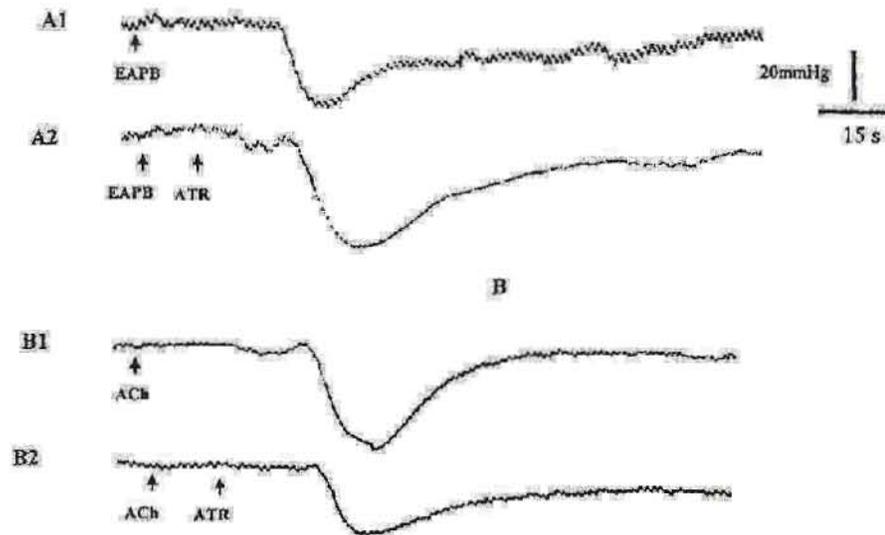


Figure 3: Interactions EAPB – Atropine (A) et acétylcholine – atropine (B) sur la pression artérielle de Lapin.

Série A : Interaction EAPB – ATR

A1 : Effets de EAPB à $4,73 \text{ mg/Kg}$ de poids corporel (après la flèche)

A2 : Effets de EAPB à $4,73 \text{ mg/Kg}$ de poids corporel (1^{ère} flèche) suivi de l'injection d'ATR à $5.10^{-6} \text{ mg / Kg}$ de poids corporel (2^{ème} flèche)

Série B : Interaction ACh – ATR

B1 : Effets de ACh à $5.10^{-5} \text{ mg / Kg}$ de poids corporel (après la flèche)

B2 : Effets de ACh à 5.10^{-5} mg/Kg de poids corporel (1^{ère} flèche) suivi de l'injection d'ATR à $5.10^{-6} \text{ mg / Kg}$ de poids corporel (2^{ème} flèche)

POTENTIALISATION PAR UN EXTRAIT AQUEUX D'ECORCE DE *PARKIA BIGLOBOSA* (MIMOSACEAE)

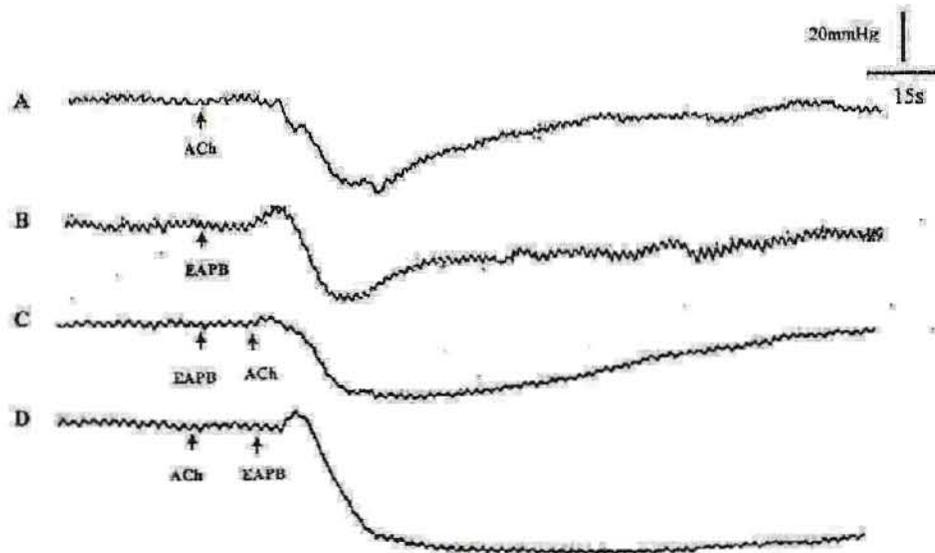


Figure 4 : Interaction Acétylcholine - EAPB sur la pression artérielle

de Lapin

A : Effets de ACh à 5.10^{-5} mg/Kg de poids corporel (après la flèche)

B : Effets de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel (après la flèche)

C : Effets de ACh à 5.10^{-5} mg/kg de poids corporel (après la 2^{ème} flèche)

après l'injection de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel (1^{ère} flèche)

D : Effets de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel (après la 2^{ème} flèche)

après l'injection de ACh à 5.10^{-5} mg/Kg de poids corporel (1^{ère} flèche)

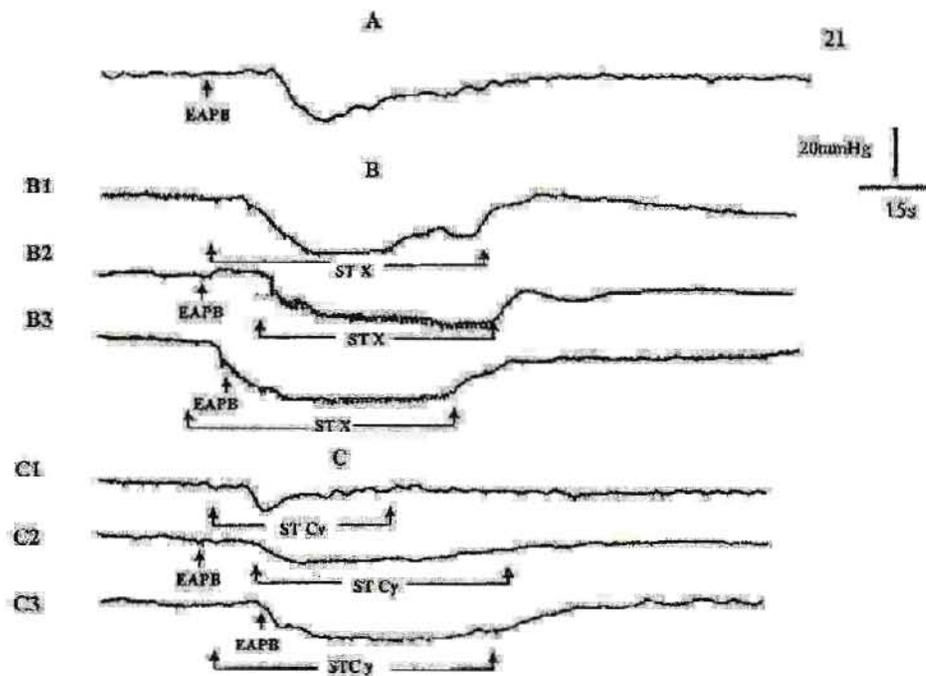


Figure 5: Interaction EAPB - Stimulation des nerfs X et de De Cyon.

sur la pression artérielle de Lapin

A: Effets de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel après la flèche

Série B: Interaction EAPB - Stimulation du nerf X

B1: Effets de la stimulation du nerf X (après la 1^{ère} flèche)

B2: Effets de la stimulation du nerf X (2^{ème} flèche) après l'injection de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel (1^{ère} flèche).

B3: Effets de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel (2^{ème} flèche) après stimulation du nerf X (1^{ère} flèche)

Série C: Interaction EAPB - stimulation du nerf de De Cyon

C1: Effets de la stimulation du nerf de De Cyon après la 1^{ère} flèche

C2: Effets de la stimulation du nerf de De Cyon (2^{ème} flèche) après l'injection de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel (1^{ère} flèche).

C3: Effets de EAPB à 4,73 mg/Kg de poids corporel (2^{ème} flèche) après stimulation du nerf de De Cyon (1^{ère} flèche)

ARTICLE 2

Effet antihypertensif d'un extrait aqueux d'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* (mimosaceae) sur la pression artérielle de lapin.

Yomalan Kassi^{1*}, Kadjo J. Akou¹, Kouakou J-C. Abo¹, Arsène MÈA¹, Sémi A. NENÉ Bi¹ & Ehouan E. EHILÉ²

¹Laboratoire de Physiologie Animale, Université d'Abidjan-Cocody, UFR Biosciences
22 BP 582 Abidjan 22, Côte d'Ivoire.

²Laboratoire de Physiologie Animale, Pharmacologie et Pharmacopée, Université d'Abobo-Adjamé, UFR des Sciences de la Nature, 02
BP : 801 Abidjan 02, Côte d'Ivoire.

*Auteur pour les correspondances (E-mail : yomalan_atta @ yahoo. Fr)

Reçu le 05-10-2006, accepté le 15-02-2008.

Résumé

Un extrait aqueux des écorces de tronc de *Parkia biglobosa* (EAPB), à des concentrations comprises entre 1,18 et 18,93 mg/kg de poids corporel, induit une hypotension dose dépendante sur la pression artérielle de lapin. L'interaction Adrénaline - EAPB a révélé une réduction significative ($P < 0.01$) de l'hypertension induite par l'adrénaline. Cette action de EAPB ressemble à celle induite par le propranolol, un bloqueur des récepteurs β adrénergiques ou encore à celle de la nifédipine, un anticalcique à prédominance vasculaire. Il a donc été conclu que l'action hypotensive de EAPB pourrait être due à une inhibition à la fois des récepteurs β adrénergiques et de l'influx calcique.

Mots-clés : *Parkia biglobosa*, adrénaline, propranolol, nifédipine, hypotension, propriétés antihypertensives

Abstract

Antihypertensive effect of an aqueous extract from parkia biglobosa (mimosaceae) bark of trunk on the rabbit blood pressure

An aqueous extract of *Parkia biglobosa* (AEPB), at concentrations ranging from 1,18 to 18,93 mg/kg of body weight, decreased in a dose-depend manner the rabbit blood pressure. Adrenaline - AEPB interaction showed that AEPB was able to reduce significantly ($P < 0.01$) adrenaline induced hypertension. The effect of AEPB was similar to that produced by propranolol, a beta-adrenoceptor blocker or by nifedipine, a calcium blocker. It was concluded that hypotensive action of AEPB could be due to beta-adrenoceptors blocker and may also imply a calcium blocker like effect.

Key words: *Parkia biglobosa*, adrenaline, nifedipine, propranolol, hypotension, antihypertensive properties.

1. Introduction

L'hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire la plus répandue en Afrique Noire (Akinkungbe, 1976 et 1987; Bertrand, 1985 et 1997; Monkam-Mbouende, 1989), constitue un problème majeur de santé publique (Koate *et al.*, 1981; Bertrand, 1985). C'est ainsi que plusieurs recettes médicamenteuses à base de plantes, reconnues pour leurs effets pharmacologiques, sont proposées par la médecine traditionnelle pour le traitement de cette affection. Dans ce contexte, Adjanooun *et al.* (1987), ont rapporté plusieurs vertus curatives de l'écorce de *Parkia biglobosa* (*Mimosaceae*), communément appelé *nééré* en langue malinké (Côte d'Ivoire). Elle est généralement utilisée dans le traitement de l'amibiase, l'ankylostomiase, l'ascaridiose, l'asthme, la stérilité et les ulcères gastro-duodénaux. Elle est également préconisée dans le traitement des douleurs dentaires et des troubles cardiaques.

Les travaux de Kouadio *et al.* (2000), réalisés à partir d'extraits hexanique, méthanolique et aqueux d'écorce, ont aussi mis en évidence des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires du *nééré*. Enfin, Assane *et al.* (1990), Bonnah *et al.* (1998), ont rapporté que les graines de cette plante présentent une activité antihypertensive.

Le présent travail, réalisé avec l'extrait aqueux total de l'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* (EAPB) sur la pression artérielle de lapin, se propose d'approfondir les études sur les mécanismes d'action sous-tendant ses effets au niveau du système cardio-vasculaire.

2. Matériel et méthodes

2.1- Matériel biologique

2.1.1. Préparation de l'extrait aqueux de *Parkia biglobosa* (EAPB)

Parkia biglobosa (*Mimosaceae*) est un arbre de 10 à 13 mètres de hauteur. Cette plante pousse dans les zones tropicales africaines, en particulier dans les savanes du Nord de la Côte d'Ivoire. L'échantillon a été récolté en Mars 2003 derrière l'Amphithéâtre C de l'UFR Biosciences de l'Université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire. L'authentification a été faite par le Professeur AKE ASSI Laurent, grâce à l'herbier du Centre National

de Floristique (CNF), qui est l'herbier de Côte d'Ivoire, sur les échantillons 10933 du 22-12-1969, 13329 du 8-02-1976 et 13336 du 9-02-1976.

L'écorce est découpée en menus morceaux, séchés à l'air ambiant, puis broyés dans un broyeur mécanique à boules pendant au moins une heure. On obtient une poudre suffisamment fine, de couleur marron.

Cinquante grammes (50g) de broyat sont mixés sous agitation magnétique lente pendant 24 heures dans un (1) litre d'eau distillée. La solution obtenue est filtrée sur du coton hydrophile et du papier filtre «Wattman». Le filtrat recueilli dans un ballon est ensuite évaporé sous vide à 90°C, à l'aide d'un évaporateur rotatif de type rotavapor «Büchi» et séché à l'étuve à 100°C. On obtient une poudre fine parfaitement hydrosoluble, de couleur marron qui est l'extrait aqueux brut de l'écorce de *Parkia biglobosa* (EAPB). Une solution mère est ensuite préparée avec une quantité donnée de cette poudre et à partir de laquelle les solutions expérimentales à différentes concentrations seront réalisées.

2.1.2. Animaux

Les expériences ont été réalisées sur des lapins, mâles et femelles, de l'espèce *Oryctolagus cuniculus* (*Leporidae*). Ces animaux proviennent des fermes de la banlieue de la ville d'Abidjan. Ils sont préalablement acclimatés à température ambiante pendant une période de deux à trois jours à l'animalerie de l'unité de formation et de recherche (UFR) en Biosciences de l'Université de Cocody.

Les spécimens utilisés pèsent entre 1,5 et 3 kg.

2.2. Dispositif expérimental et technique d'enregistrement

Le dispositif expérimental employé pour l'enregistrement de la pression artérielle chez le lapin est basé sur le principe du manomètre de Ludwig.

Les conditions de préparation de l'animal pour l'enregistrement de la pression artérielle sont identiques à celles décrites par Abo *et al.* (2000).

Le lapin est anesthésié par injection intra-péritonéale d'éthylcarbamate dosé à 40%, à raison de 1g/kg de poids corporel. Sa carotide est mise à nu et intubée à l'aide d'un cathéter relié à un tube en U du manomètre; ce qui permet

de recueillir directement la pression intracarotidienne. Cette méthode permet de mesurer le niveau de pression de référence chez le lapin et d'enregistrer les différentes ondes responsables de l'établissement de cette pression.

Les variations de la pression artérielle sont transmises par un stylet flottant sur du mercure dans le tube en U contenant la solution physiologique en communication avec le sang carotidien. Elles sont inscrites sur du papier enroulé placé sur un cylindre entraîné à vitesse constante par un moteur, dans les conditions décrites par Abo *et al.* (2000). Ces enregistrements sont fixés avec du vernis cellulosique. Ils sont ensuite scannés et traités à l'ordinateur à l'aide des logiciels PAINT et PICTURE - MANAGER, de façon à les obtenir en noir sur blanc.

Après une étude préliminaire de l'effet de EAPB sur la pression artérielle de lapin, les traitements suivants ont été effectués:

- A partir d'hypertensions induites avec l'adrénaline (concentration fixe), nous injectons des concentrations croissantes de propranolol ou EAPB au pic.
- Sur un lapin normotendu, nous injectons l'association de l'adrénaline (concentration fixe) avec le propranolol ou EAPB (concentrations croissantes).

2.3. Substances pharmacodynamiques

Les substances de référence utilisées dans le cadre de cette étude sont : l'adrénaline (ADr), provenant du laboratoire RENAUDIN (France), le propranolol (PR) provenant de chez AstraZeneca (France) et la nifédipine (Nif) (laboratoire BAYER, Allemagne).

Ces substances pharmacodynamiques, ainsi que les extraits de *Parkia biglobosa*, sont injectés à l'animal par la veine saphène.

2.4. Mesure de surface sous la courbe

Elle a été faite à l'aide d'une feuille de papier millimétré photocopiée sur du papier transparent que nous plaçons sur chaque enregistrement. Nous comptons ensuite les graduations sous la courbe à partir de la flèche indiquant le moment de l'injection de l'adrénaline ou du mélange.

En considérant que chaque graduation correspond à une unité de surface nous mesurons ainsi directement la surface en mm².

2.5 Analyse statistique des résultats

Les valeurs moyennes des surfaces sous la courbe de la pression artérielle ont été comparées à travers les différents traitements à l'aide de l'analyse de la variance à un facteur (ANOVA1). La vérification de l'homogénéité des variances a été effectuée à travers le test de Bartlett (Zar, 1996). Lorsque des différences significatives sont révélées entre les moyennes testées, l'ANOVA1 est complétée par des comparaisons multiples en utilisant le test de Newman-Keuls. Le logiciel Statistica pour windows, version 7 (Statistica, 1995) a été utilisé pour effectuer l'ensemble des tests.

3. Résultats

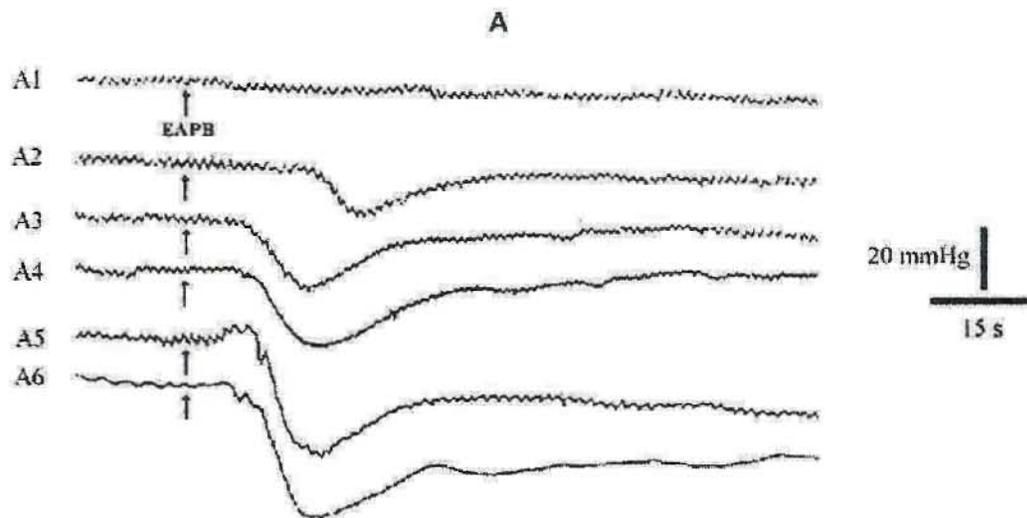
3.1. Effet de EAPB sur la pression artérielle de lapin

La figure 1 A est un enregistrement type de l'effet de doses croissantes et cumulées de

EAPB sur la pression artérielle de lapin. La valeur moyenne de la pression artérielle de référence est de $106 \pm 8,7$ mmHg. Pour des concentrations allant de 1,18 à 18,93 mg/kg de poids corporel, EAPB induit une hypotension dose-dépendante. En effet la pression artérielle passe à $98 \pm 4,43$ mmHg ($P > 0,05$, $n = 4$) et $64 \pm 3,41$ mmHg ($P < 0,01$, $n = 4$) aux concentrations respectives de 1,18 et 18,93 mg/kg de poids corporel.

Le temps d'action de la substance compris entre une (1) et deux (2) minutes est d'autant plus long que la dose de EAPB injectée est élevée. A partir des doses supérieures ou égales à 18,93 mg/kg de poids corporel, le retour de la pression au niveau initial est assez long (environ deux minutes).

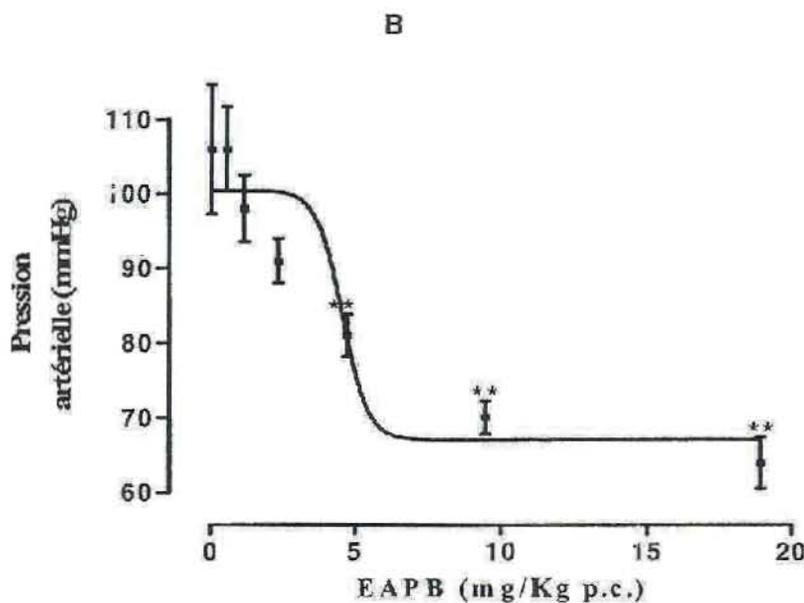
La courbe de la figure 1 B traduit la diminution de la pression artérielle du lapin en fonction de la dose de EAPB pour quatre (4) expériences. Elle présente une allure sigmoïde avec une zone de forte diminution de la pression se situant entre 2,5 et 6 mg/kg de poids corporel.



A- Effet dose- réponse de EAPB sur la pression artérielle de Lapin

Les flèches indiquent le moment de l'injection de EAPB

A1 à A6: Effets de EAPB à 0,56 (A1), 1,18 (A2), 2,36 (A3), 4,73 (A4), 9,46 (A5) et 18,93 mg/kg de poids corporel (A6).



B - Evolution de la pression artérielle de Lapin en fonction de la dose de EAPB (n = 4)

**p<0,01

Figure 1: Effet de EAPB sur la pression artérielle de Lapin

3.2. Interaction propranolol (PR) – adrénaline (ADr) sur la pression artérielle de lapin.

La figure 2 représente un enregistrement type de l'effet du propranolol sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline.

La valeur moyenne de la pression artérielle normale du lapin utilisé dans cette série d'expériences est de 100 ± 5.4 mmHg.

L'adrénaline, injectée à la dose de $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel (Figure 2 A), induit une hypertension témoin de 25 ± 8.3 mmHg.

Dans cette série d'expériences, l'injection des doses de propranolol se fait au pic de

l'hypertension induite par l'adrénaline à $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel.

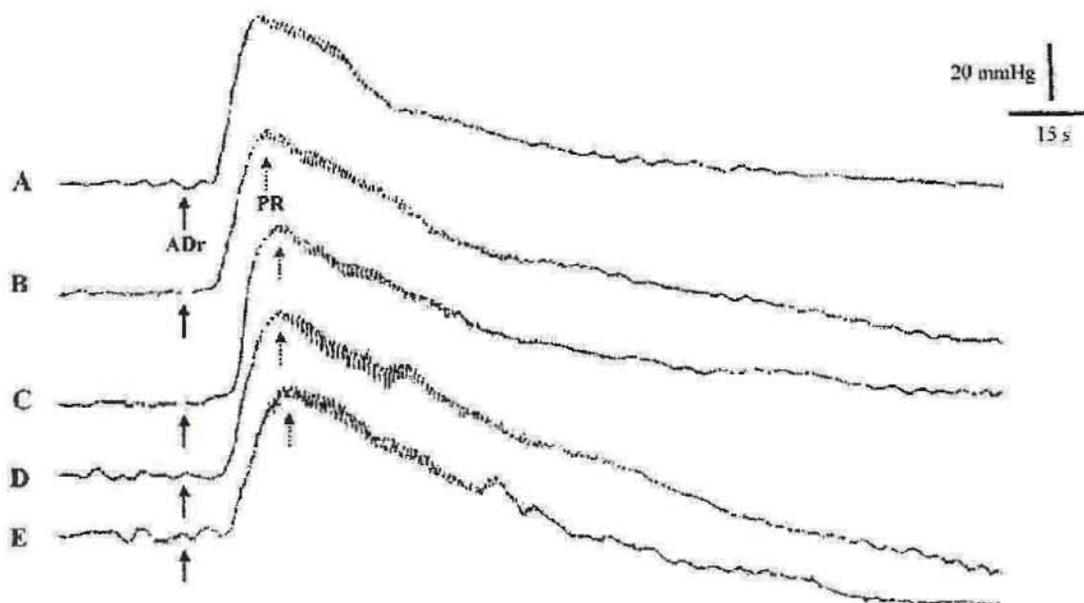


Figure 2: Interaction Adrénaline (ADr)- Propranolol (PR) sur la pression artérielle de Lapin

Dans cette série d'enregistrements, la flèche en trait plein représente l'injection de l'adrénaline (ADr) et celle en pointillée représente l'injection du propranolol (PR) au pic de l'effet de ADr

A: Enregistrement test de l'effet de ADr à $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel (après la flèche).

B à E: Effet de ADr à $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel après la première flèche, suivi de celui de PR au pic de l'effet de ADr aux concentrations respectives de $5 \cdot 10^{-7}$, $5 \cdot 10^{-6}$, $5 \cdot 10^{-5}$ et $5 \cdot 10^{-2}$ mg/kg de poids corporel.

Dans ces conditions, des doses croissantes de propranolol de $5 \cdot 10^{-7}$ à $5 \cdot 10^{-2}$ mg/kg de poids corporel, induisent une réduction dose-dépendante de la surface sous les courbes de l'hypertension (tableau 1).

Les valeurs varient de $127,00 \pm 7,70$ mm² (A = témoin = adrénaline ou ADr seul) à $60,5 \pm 8,23$ mm² (E = ADr puis PR $5 \cdot 10^{-2}$ mg/kg de poids corporel ou p.c).

L'ANOVA1 révèle des différences hautement significatives entre les moyennes ($F = 59,70$; $P < 0,001$).

Toutefois, le test post ANOVA montre que le témoin forme un groupe homogène avec B (ADr puis PR $5 \cdot 10^{-7}$ mg/kg de p.c) qui lui-même forme un autre groupe homogène avec C (ADr puis PR $5 \cdot 10^{-6}$ mg/kg de p.c); D (ADr puis PR $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de p.c) et E (ADr puis PR $5 \cdot 10^{-2}$ mg/kg de p.c), formant quant à eux un même groupe homogène, sont significativement différents des trois autres.

Ces résultats montrent donc que le propranolol induit une réduction significative de l'hypertension induite par l'adrénaline à partir de la concentration $5 \cdot 10^{-6}$ mg/kg de p.c. ($P < 0,001$).

La figure 3 montre l'influence du propranolol sur l'amplitude et la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline.

La valeur de la pression artérielle enregistrée dans cette série d'expériences est de $110 \pm 5,1$ mmHg.

La figure 3A montre l'hypertension témoin induite par l'adrénaline avec une valeur de $27 \pm 3,1$ mmHg.

Dans cette série d'expériences, on injecte chaque fois le mélange adrénaline- propranolol aux concentrations précédentes (ADr $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de p.c associée aux doses croissantes de propranolol, $5 \cdot 10^{-7}$ à $5 \cdot 10^{-2}$ mg/kg de p.c). Dans ces conditions, on note toujours une hypertension (Figure 3 B à E) avec une diminution dose-dépendante de la surface sous les courbes.

Le tableau 1 montre que les valeurs moyennes de la surface sous les courbes varient de $100,00 \pm 9,13 \text{ mm}^2$ (A= témoin =Adr seul) à $45,00 \pm 4,08 \text{ mm}^2$ (E = Adr + PR $5 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg}$ de p.c).

L'ANOVA1 indique des différences hautement significatives entre les moyennes ($F = 36,19$; $P < 0,001$).

Toutefois le test post ANOVA montre que le témoin forme un groupe homogène significativement

différent de B (Adr + PR $5 \cdot 10^{-7} \text{ mg/kg}$ de p.c) qui lui-même est différent de C (Adr + PR $5 \cdot 10^{-6} \text{ mg/kg}$ de p.c) qui forme un groupe homogène avec D (Adr + PR $5 \cdot 10^{-3} \text{ mg/kg}$ de p.c); D et E (Adr + PR $5 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg}$ de p.c), formant un même groupe homogène, sont statistiquement différents de A et B.

Il ressort de cette analyse que toutes les doses de propranolol réduisent de manière significative ($P < 0,001$) l'hypertension induite par l'adrénaline lorsque ces deux produits sont associés

Tableau 1: Moyenne des surfaces sous la courbe

Traitement ² (n = 4)	Surface moyenne (mm ²) \pm SD1				
Doses croissantes de PR	A	B	C	D	E
Adr puis PR	$127,00 \pm 7,70^a$	$116,50 \pm 6,61^{a,b}$	$112,00 \pm 6,68^b$	$70,00 \pm 9,13^c$	$60,5 \pm 8,23^c$
Adr+ PR	$100,00 \pm 9,13^a$	$80,00 \pm 9,13^b$	$60,00 \pm 8,16^c$	$55,00 \pm 4,08^{cd}$	$45,00 \pm 4,08^d$
Doses croissantes de EAPB	A'	B'	C'	D'	E'
Adr puis EAPB	$143 \pm 6,27^a$	$133,75 \pm 10,59^a$	$97,50 \pm 6,45^b$	$60,00 \pm 8,33^c$	$40,00 \pm 9,13^d$
Adr + EAPB	$100,00 \pm 10,80^a$	$86,25 \pm 4,79^b$	$78,75 \pm 8,54^{bc}$	$68,75 \pm 8,54^c$	$50,00 \pm 8,16^d$

1. Pour chaque traitement, les valeurs portant les mêmes lettres sont statistiquement égales ($\alpha = 0,05$).

2:

A = Témoin = Adr seul = PR (0 mg/kg de p.c).

B = PR ($5 \cdot 10^{-7} \text{ mg/kg}$ de p.c).

C = PR ($5 \cdot 10^{-6} \text{ mg/kg}$ de p.c).

D = PR ($5 \cdot 10^{-3} \text{ mg/kg}$ de p.c).

E = PR ($5 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg}$ de p.c).

A' = Témoin = Adr seul = EAPB (0 mg/kg de p.c).

B' = EAPB (0,56 mg/kg de p.c).

C' = EAPB (2,36 mg/kg de p.c).

D' = EAPB (4,73 mg/kg de p.c).

E' = EAPB (9,40 mg/kg de p.c).

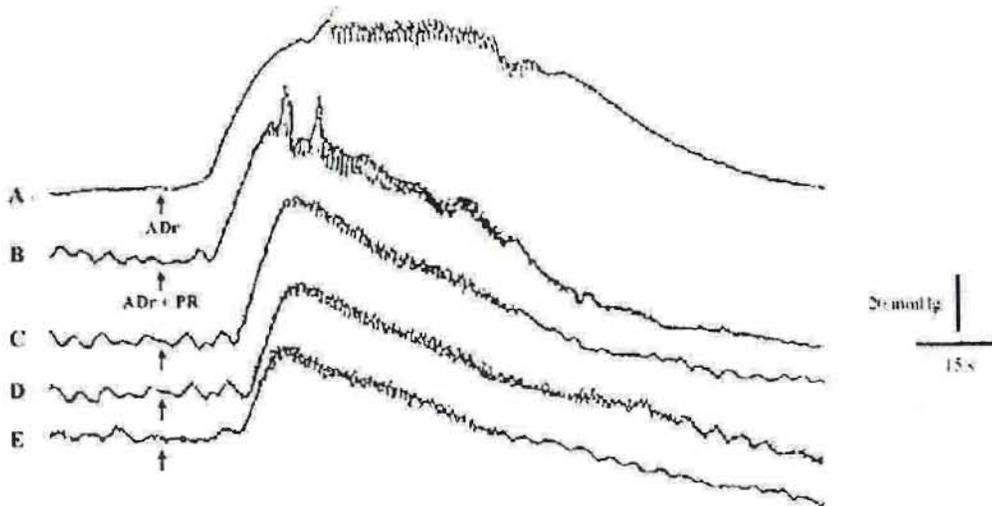


Figure 3 : Interaction Adrénaline (Adr) – Propranolol (PR) sur la pression artérielle de Lapin.

A: Enregistrement test de l'effet de Adr à $5 \cdot 10^{-5} \text{ mg/kg}$ de poids corporel (après la flèche)

Série B à E: Injection du mélange Adrénaline à $5 \cdot 10^{-3} \text{ mg/kg}$ de poids corporel et des concentrations variables du propranolol aux doses respectives de $5 \cdot 10^{-7}$ (B), $5 \cdot 10^{-6}$ (C), $5 \cdot 10^{-3}$ (D) et ($5 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg}$ de poids corporel).

3.3. Interaction EAPB – adrénaline sur la pression artérielle de lapin

La figure 4 présente l'effet de EAPB sur la durée de l'hypertension induite par l'adrénaline.

La pression artérielle de référence dans cette série d'expériences est de 90 mmHg \pm 6,7.

L'adrénaline, administrée à la dose de $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel, provoque une hypertension de 27 mmHg \pm 3,1.

Dans cette série d'expériences, les doses de EAPB sont injectées au pic de l'hypertension induite par l'adrénaline à $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel.

Dans ces conditions, des concentrations croissantes de EAPB, de 0,56 à 9,40 mg/kg de p.c, induisent une réduction dose-dépendante de la surface sous les courbes de l'hypertension. On note même une hypotension secondaire d'intensité croissante à partir de 2,36 mg/kg de poids corporel.

Les valeurs moyennes des surfaces sous les courbes, consignées dans le tableau 1, varient de $143 \pm 6,27$ mm² (A = témoin= ADr) à $40,00 \pm 9,13$ mm² (E = ADr puis EAPB 9,40 mg/kg de p.c).

L'ANOVA1 indique des différences hautement significatives entre les moyennes ($F = 116,53$; $P < 0,001$).

Toutefois le test post ANOVA montre que le témoin forme un groupe homogène avec B (ADr puis EAPB 0,56 mg/kg de p.c) qui lui-même forme un groupe homogène significativement différent de C (ADr puis 2,36 mg/kg de p.c), D (ADr puis EAPB 4,73 mg/kg de p.c) et E (ADr puis EAPB 9,40 mg/kg de p.c) qui forment eux même trois groupes statistiquement différents.

Ces résultats montrent que EAPB réduit significativement l'hypertension induite par l'adrénaline à partir de la concentration 2,36 mg/kg de p.c. ($P < 0,001$).

La figure 5 illustre l'influence de EAPB sur l'intensité de l'hypertension induite par l'adrénaline.

La pression artérielle de référence est de $130 \pm 7,4$ mmHg.

L'adrénaline, injectée à la dose de $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel, provoque une hypertension de $28 \pm 3,2$ mmHg.

Dans cette série d'expériences, on injecte cette fois-ci le mélange adrénaline - EAPB.

Dans ces conditions, EAPB entraîne une diminution dose-dépendante de la surface sous les courbes de l'hypertension provoquée par l'adrénaline.

Le tableau 1 indique que les valeurs moyennes des surfaces sous les courbes varient de $100,00 \pm 10,80$ mm² (A = témoin = ADr) à $50,00 \pm 8,16$ mm² (E=ADr + EAPB 9,40 mg/kg de p.c)

L'ANOVA1 indique des différences hautement significatives entre les moyennes ($F = 20,09$; $P < 0,001$).

Toutefois le test post ANOVA montre que le témoin forme un groupe homogène significativement différent de B ((ADr + EAPB 0,56 mg/kg de p.c) qui lui-même forme un groupe homogène significativement différent de C (ADr + 2,36 mg/kg de p.c), D (ADr + EAPB 4,73 mg/kg de p.c) et E (ADr + EAPB 9,40 mg/kg de p.c) qui forment eux même trois groupes statistiquement différents.

Il ressort de cette analyse que toutes les doses de EAPB réduisent de manière significative ($P < 0,001$) l'hypertension induite par l'adrénaline lorsque ces deux substances sont associées

3.4. Interaction EAPB – nifédipine (Nif) sur la pression artérielle de lapin

La figure 6 représente un enregistrement type des effets de EAPB et de la nifédipine sur la pression artérielle de lapin.

La valeur de la pression artérielle normale dans cette série d'expériences est de $110 \pm 5,1$ mmHg.

EAPB, à la dose de 4,73 mg/kg de poids corporel (Figure 6 A), induit, chez le lapin, une hypotension moyenne de 24 mmHg \pm 3,41 ($P < 0,05$, n=4).

L'injection de la nifédipine à la dose de $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel (Figure 6 B) provoque une très légère hypotension de $6 \pm 1,63$ mmHg ($P > 0,05$, n=4).

Par contre le prétraitement de l'animal, avec une administration de nifédipine ($5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel), suivie de celle de EAPB, induit une hypotension significative de $46 \pm 4,32$ mmHg ($P < 0,01$, n=4), supérieure à celle induite par chacune des deux substances (Figure 6 C).

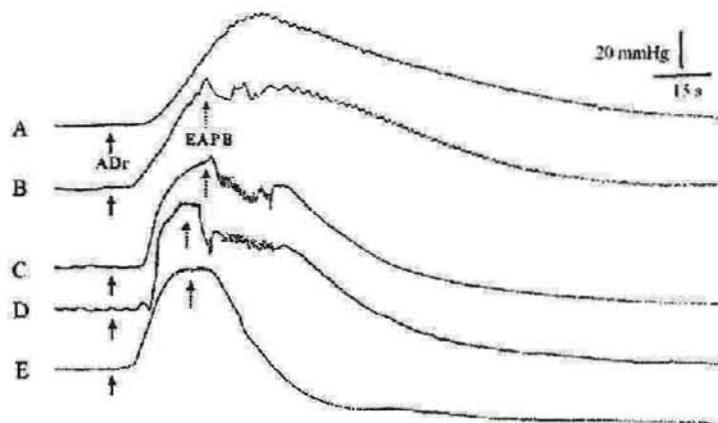


Figure 4: Interaction Adrénaline (ADr) - EAPB sur la pression artérielle de Lapin.

Dans cette série d'enregistrements, la flèche en trait plein représente l'injection de l'adrénaline (ADr) et celle en pointillé représente l'injection de EAPB au pic de l'effet de ADr.

A: Enregistrement test de l'effet de ADr à 5.10^{-3} mg/kg de poids corporel (après la flèche).

B à E: Effet de ADr à 5.10^{-3} mg/kg de poids corporel après la première flèche, suivi de celui de EAPB au pic de l'effet de ADr aux concentrations respectives de 0,56, 2,36, 4,73 et 9,40 mg/kg de poids corporel.

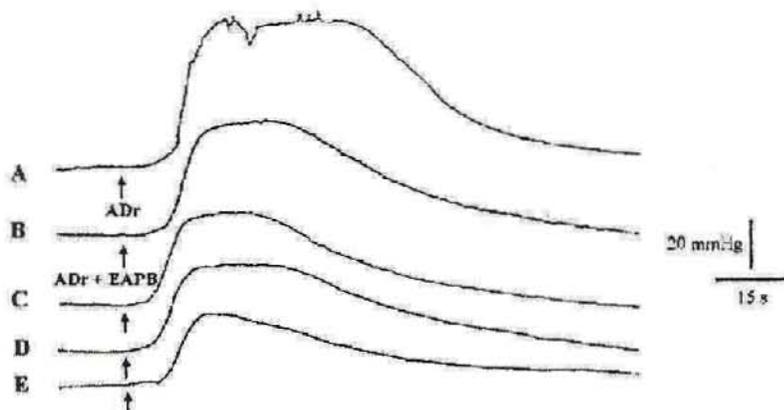


Figure 5: Interaction Adrénaline (ADr) - EAPB sur la pression artérielle de Lapin.

A: Enregistrement test de l'effet de ADr à 5.10^{-3} mg/kg de poids corporel (après la flèche).

Série B à E: Injection du mélange Adrénaline à 5.10^{-3} mg/kg de poids corporel et des concentrations variables de EAPB aux doses respectives de 0,56 (B), 2,36 (C), 4,73 (D) et 9,40 mg/kg de poids corporel (E).

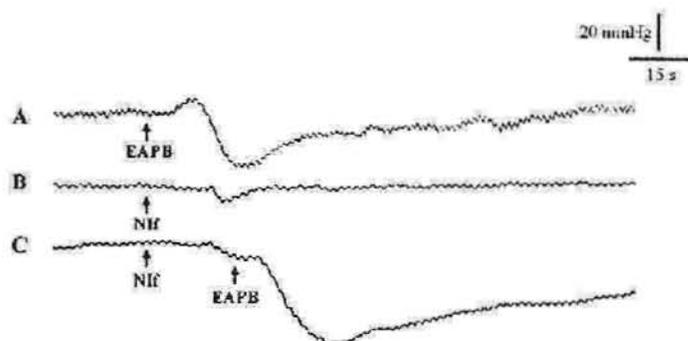


Figure 6: Interaction Nifédipine (Nif) - EAPB sur la pression artérielle de Lapin

A: Effet de EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel (après la flèche)

B: Effet de la Nifédipine (Nif) à 5.10^{-5} mg/kg de poids corporel (après la flèche)

C: Effet de EAPB à 4,73 mg/kg de poids corporel (après la 2^{ème} flèche) après injection de la Nif à 5.10^{-5} mg/kg de poids corporel (1^{ère} flèche).

Remerciements

Nous remercions le Professeur ZORO BI I. Arsène pour sa contribution à l'analyse statistique de nos résultats.

Références citées

Abo K.J. C., Ehile E.E., Guédé-Guina F. & TRAORE F., 2000. Effets cholinergiques d'un extrait aqueux de *Mareya micrantha* (Euphorbiaceae) sur la pression artérielle et l'activité cardiaque. *Afrique biomédicale*, 5 (3): 11-20.

Adjanooun E.-J., ahyi M.R.A., Aké Assi L., Akpagana K., Chibon P., Hadji-El A., Eyme J., Garba M., Gassita J.N., Gbeassor M., Goudote E., Guinko S., Hodouto K.K., Hounnon P., Keita A., Keoula Y., Kluga -Ocloo.W.P., Lo I., Siamevi K.M. & Taffame K.K., 1987. *Médecine traditionnelle et pharmacopée. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo*. Rapport ACCT, Paris, France. pp 225.

Akinkungbe O.O., 1976. The epidemiology of hypertension in Africa. In *Cardiovascular disease in Africa*, Symposium ciba-Geigy. pp. 91-100.

Akinkungbe O.O. (1987). World epidemiology of hypertension in blacks. *J. clin Hypertension*. (suppl. 3) (3): 1s-8s

Antony I., 1998. Dysfonction endothéliale coronaire dans l'hypertension artérielle : mécanismes et conséquences. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 10 (4): 230-8

Assane M., Baba Moussa R., Bassene E. & Sere A., 1993. Etude de l'action antihypertensive des graines de *Parkia biglobosa*. (JACQ). Benth chez le rat. *Dakar- medical*. 28 (1): 49-54.

Bertrand E., 1985. Hypertension artérielle, problème de santé publique en Afrique noire. *Bull Acad. Nat-Med*. 169 (s): 623-631.

Bertrand E., 1997. Evolution épidémiologique des maladies cardio-vasculaires dans les pays en voie de développement. *Arch. des maladies du cœur et des vaisseaux*. 90(7): pp.981-985.

Bonnah B., Aklidikou K.A., Akpagana K. & Gbeassor M., 1998. Contribution à l'étude des propriétés pharmacologiques des extraits hydroalcooliques de graines de *Parkia biglobosa*. Sciences et Médecine. *Revue CAMES*. 00: 12-15.

Boyer M. 2004. *Enquête de pratique à propos de la prescription des bêtabloquants par les médecins généralistes*. Mémoire pour la validation du stage chez le praticien. Novembre 2003 / Mai 2004. Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine Lyon-Grange-Blanche. Département de Médecine Générale. http://dmg.Univ-lyon1.fr/memoire/memoires_txt/m04/memoire_04_004_doc_25/04/2007.

Cohen Y., 1997. Abrégés de Pharmacologie. 4^{ème} Ed. Révisée. Masson, Paris. 451pp.

Dimo T., Nguéléfack T. B., Kamtchouing P., Dongo E., Rakotonirina A. & Rakotonirina S. V., 1999. Hypotensive effects of a methanol extract of *Bidens pilosa* Linn on hypertensive rats. *CR Acad Sci. Paris. Sciences de la vie / Life Sciences*. 322 (4): 323-9.

Girerd X., Digeos-Hasnier S. et Le Heuzey J.-Y., 1998. Guide pratique de l'hypertension artérielle. Editions Médicales Spécialisées, Paris. 246 pp.

Guimaraes S. & Moura D. 2001. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev*. 53: 319-356.

Koate P., Sylla M., Diop G., Gueye M. & SARR M., 1981. Caractéristiques de l'hypertension artérielle en Afrique aujourd'hui, monographie. Paris, Milan-SIDEM-Editeur : pp 145-159.

Koffi A., 2003. *Valorisation de la Pharmacopée Africaine : études toxicologique et pharmacologique de Ziziphus mauritiana Lam (Rhamnaceae), une plante réputée antihypertensive*. Diplôme D'état de Docteur en Pharmacie.n° FT 915. Université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire.137 pp.

Kouadio F., Kanko C., Juge M., Grimaud N., Jean A., N'guessan Y.T. & Petit J.Y., 2000. Analgesic and anti-inflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory Coast. *Phytotherapie research*. 14(8): 635-637.

Kouakou K.L., 2002. *Effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de Bidens pilosa (Asteraceae) sur le système cardiovasculaire de mammifères*. DEA de physiologie Animale, pharmacologie et pharmacopée. UFR des Sciences de la Nature Université d'Abobo- Adjamé, Abidjan, Côte d'Ivoire.70 pp.

Michiru H. & Quentin J.P., 2003. Nifedipine facilitates neurotransmitter release independently of calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 100 (10): 6139-6144.

4. Discussion

Nos résultats montrent que l'extrait aqueux de *Parkia biglobosa* (EAPB) induit, chez le lapin, une hypotension dose dépendante, ce qui permet de dire que cet extrait contient des principes actifs de type hypotenseur.

Des effets hypotenseurs de nombreux extraits de plantes ont été rapportés par plusieurs auteurs: *Bidens pilosa* (Dimo *et al.*, 1999; Kouakou, 2002), *Ziziphus mauritiana* (Koffi, 2003), *Citrus aurantifolia*, *Kaya senegalensis* et *Tamarindus indica* (Souza, 2005).

La régulation de la pression artérielle étant principalement tributaire de l'activité cardiaque et de la résistance vasculaire (Antony, 1998), l'action hypotensive de EAPB pourrait s'exercer, soit sur l'un ou l'autre de ces deux facteurs, soit sur les deux à la fois.

Nos résultats ont montré que l'adrénaline, agoniste du récepteur adrénergique, à $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg de poids corporel, induit une hypertension chez le Lapin.

L'interaction adrénaline – propranolol, sur la pression artérielle de lapin, a révélé une réduction significative de l'hypertension induite par l'adrénaline. Cette opposition du propranolol à l'action hypertensive de l'adrénaline a déjà été observée par plusieurs auteurs (Witchitz, 1994; Cohen, 1997; Neal, 1997 et Samson *et al.*, 2003).

Il est bien connu que l'action antihypertensive du propranolol est due en partie à une inhibition compétitive des récepteurs bêta adrénergiques au niveau cardio-vasculaire et au niveau du système rénine - angiotensine - aldostérone (Gired *et al.*, 1998).

L'inhibition des adrénocéphes provoque une réduction de l'activité de l'adénylcyclase, une diminution de la concentration en AMPc dans la cellule et une réduction de la concentration du calcium cytosolique (Witchitz, 1994; Guimaraes & Moura, 2001 et Boyer, 2004).

Les interactions adrénaline - EAPB ont montré également une diminution significative de l'hypertension par EAPB.

Ainsi, la similitude entre les effets de EAPB et ceux du propranolol, sur l'hypertension induite par l'adrénaline, laisse suggérer que EAPB

pourrait agir sur les mêmes types de récepteurs.

EAPB se comporterait comme une substance antagoniste adrénergique de type bêta-bloquant.

L'injection de nifédipine à faible concentration ($5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de poids corporel) n'entraîne pas une hypotension significative. Par contre, l'association Nif - EAPB induit une hypotension très significative, nettement supérieure à celle provoquée par EAPB seule.

La nifédipine est l'inhibiteur calcique à effet vasculaire prédominant de référence, appartenant à la famille des dihydropyridines (Cohen, 1997; Gired *et al.*, 1998).

Il est bien connu que les inhibiteurs calciques à effet vasculaire prédominant, inhibent de façon sélective l'entrée du calcium dans la cellule musculaire lisse vasculaire au travers des canaux calciques lents ou voltage - dépendants ou canaux de type L (Gired *et al.*, 1998);

il s'en suit une relaxation musculaire et une diminution des résistances périphériques, entraînant une vasodilatation et une chute de la pression artérielle (Cohen, 1997; Gired *et al.*, 1998; Michiru & Quentin, 2003).

L'intensification de l'effet hypotenseur de EAPB par l'injection préalable de nifédipine, suggère que EAPB accentue l'inhibition de l'influx calcique amorcée par la faible dose de nifédipine.

EAPB se comporterait donc comme un inhibiteur calcique.

5. Conclusion

Nos résultats montrent que les principes actifs hypotenseurs contenus dans EAPB sont au moins de deux types dont l'un de type bêta bloquant et l'autre de type anticalcique.

Cette association de plusieurs antihypertenseurs " bêta bloquants et inhibiteurs calciques " est une bithérapie souvent utilisée dans le traitement de l'hypertension en cas d'inefficacité partielle de la monothérapie initiale (Gired *et al.*, 1998).

En conséquence, si nos résultats sont confirmés par des tests plus élaborés, l'utilisation de EAPB comme tradimédicament pourrait être d'une grande utilité pour le traitement de l'hypertension artérielle.

- Monkam-Mbouende Y., 1939. L'hypertension artérielle en Afrique Noire. *Méd. digest.* 15: 2-8.
- Neal M. J. (1997). *Medical pharmacology at a Glance.* Blackwell Science, Third Edition, London; 36-37.
- Samson A., Peter A. A., Lucy B., Nkechi M.E., Abiodun O., Charles W., Isa M. H. et Karniyus S.G., 2003. Hypotensive activity of ethanol of *Pavetta crassipes* leaves. *Biol. Pharm. Bull.* 26 (12): 1674-1680.
- Souza A., 2005. *Contribution à la mise en évidence des mécanismes d'action pharmacologiques de* ABS, une recette médicinale anti- hémorroïdaire de la pharmacopée Africaine, sur le système cardiovasculaire et le muscle lisse intestinal de mammifères. Thèse de Doctorat d'Université n° 417. Université de Cocody, Côte d'Ivoire. 155 pp.
- Statistica, 1995. *Statistica for windows;* version 7.0. Tulsa: StatSoft Inc.
- Witchitz S., 1994. Bêta-bloqueurs. Editions Techniques. *Encycl. Méd. Chir.* Paris, France. Cardiologie-angéiologie.11-903-A-10. 7 pp
- Zar J.H., 1996. *Biostatistical analysis*, 3th Edition Ed. New Jersey: Printence Hall; 662 pp.



RESUME

Objectif : *Parkia biglobosa* (Mimosaceae) est utilisé en médecine traditionnelle africaine pour traiter l'hypertension et les troubles cardiaques. La présente étude, réalisée avec un extrait aqueux total brut d'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* (EAPB), se propose de mettre en évidence les mécanismes d'action physiologiques et pharmacologiques sous-tendant ses effets au niveau du système cardiovasculaire de Mammifères.

Méthodes : La pression artérielle sanguine et l'activité contractile spontanée du cœur sont enregistrées. Ces essais sont précédés de l'étude de la toxicité aiguë de EAPB.

Résultats : Les tests de toxicité aiguë, réalisés sur des souris, ont montré que EAPB a une toxicité moyenne selon la classification de DIEZI (1989). Les doses létales 50 % ou DL₅₀ sont 282 mg /kg de p.c. par la méthode graphique de Miller et Tainter et 390 mg/kg de p.c par la méthode de calcul de Dragsted et Lang.

Au niveau de la pression artérielle de lapin, l'extrait aqueux total brut d'écorce de tronc de *Parkia biglobosa* (EAPB) induit une hypotension dose dépendante. Alors qu'une hypotension induite par l'acétylcholine (ACh) est fortement réduite en présence de l'atropine à 5. 10⁻⁶ mg /kg de p.c., celle provoquée par EAPB est au contraire potentialisée par cet antagoniste muscarinique. L'interaction ACh-EAPB a révélé que l'effet hypotenseur n'est potentialisé que lorsque l'effet de l'ACh précède celui de EAPB. Cette potentialisation observée en présence de l'ACh a été également confirmée par la stimulation du nerf moteur (X) et du nerf sensitif DE Cyon du système parasymphatique qui libèrent de l'ACh au niveau du cœur. En conséquence, le mécanisme d'action de EAPB sur la pression artérielle n'implique pas des récepteurs cholinergiques muscariniques. EAPB réduit de manière plus prompte et significative l'hypertension induite par l'adrénaline comme le propranolol, un bloqueur des récepteurs β adrénergiques. EAPB se comporte comme un β bloquant. En outre, EAPB potentialise l'hypotension induite par la nifédipine. EAPB se comporte comme un inhibiteur calcique.

L'étude de l'activité contractile spontanée du cœur isolé de rat, montre que EAPB induit des effets inotrope et chronotrope négatifs dose-dépendants. Toutefois, cette cardiodépression est non cholinergique muscarinique. EAPB inhibe les effets inotrope et chronotrope positifs induits par l'adrénaline. Des effets similaires sont observés avec l'aténolol, un antagoniste spécifique des β_1 adrénoccepteurs cardiaques. Ces résultats confirment que EAPB est bien un β bloquant spécifique. EAPB inhibe l'effet inotrope positif induit par les milieux physiologiques hypercalcique, hyposodique ou hypopotassique qui élèvent le taux de calcium ; ce qui permet d'affirmer que cette substance est un inhibiteur d'influx calcique ou un bloqueur des canaux calciques lents ou voltage-dépendants (canaux de type L). Cette caractéristique est confirmée par l'accentuation de l'action inhibitrice de EAPB en milieux physiologiques hypocalcique, hypersodique ou hyperpotassique qui eux, réduisent l'influx calcique, et en conséquence, la concentration du calcium cytosolique.

Conclusion : Il ressort de cette étude que EAPB contient deux types de principes actifs dont l'un β bloquant et l'autre anticalcique tous deux responsables des effets hypotenseurs, antihypertenseurs et cardiodépresseurs observés.