

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	i
LISTE DES TABLEAUX	ii
LISTE DES ABREVIATIONS	iii
I- INTRODUCTION	1
II- MATERIELS ET METHODES	5
A- PARTIE CHIMIQUE	5
1- Préparation de l'extrait « MBH002 »	5
2- Criblage phytochimique.....	6
B- PARTIE PHARMACOLOGIE	8
1- Animaux utilisés	8
2- Provocation de l'hypertension expérimentale chez le rat	8
3- Etude de l'effet de l'extrait « MBH002 » sur l'hypertension expérimentale	9
4- Etude de l'effet de l'extrait « MBH002 » sur la diurèse.....	9
5- Etude de l'effet vasodilatateur de l'extrait « MBH002 »	10
6- Etude de l'activité de « MBH 002 » sur la contraction provoquée par la phényléphrine	11
C- EXPRESSION ET ANALYSE DES RESULTATS	12
III- RESULTATS	13
A. PARTIE CHIMIQUE	13
1. Rendement de l'extraction	13
2. Résultats du criblage phytochimique.....	13
B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE	14
1. Effet de l'extrait « MBH 002 » sur l'hypertension expérimentale	14
2. Effet vasodilatateur de l'extrait « MBH 002 ».....	15
3. Activité de l'extrait « MBH 002 » sur la contraction provoquée par la phényléphrine	16
4. Effet diurétique de l'extrait « MBH002 ».....	17
5. Effet de l'extrait « MBH 002 » sur l'excrétion urinaire de Na ⁺ et de K ⁺	18
IV. DISCUSSION	19
V. CONCLUSION	21
BIBLIOGRAPHIE	22

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma récapitulatif de la préparation de l'extrait	6
Figure 2. Dispositif utilisé pour la prise de la pression artérielle des rats.....	8
Figure 3. Cage à métabolisme individuelle pour récolter l'urine emise par le rat	10
Figure 4. Variation de la pression artérielle systolique des rats hypertendus par un régime hypersodé chez les témoins , et traités avec l'extrait « MBH002 » administré par voie orale 1 fois par jour aux doses de 200 et 400 mg	14
Figure 5. Variation du relâchement de l'aorte isolée de lapin pré-contracté avec la Phénylèprine en fonction de la concentration de l'extrait « MBH 002 » injecté de façon cumulative dans la solution de tyrode aux concentrations allant de 0,125 mg/ml à 0,375 mg/ml ($m \pm e.s.m.$; $n = 5$; $P < 0,05$).....	15
Figure 6. Variation de la contraction de l'aorte isolée de lapin provoquée par la phénylèprine en absence et en présence de l'extrait aux concentrations de 0,250 et 0,500 mg/ml dans le bain ($m \pm e.s.m.$; $n = 3$; $P < 0,05$)	16
Figure 7. Variation du volume urinaire de 24h en millilitres au 3 ^{ème} jour du traitement avec l'extrait « MBH 002 » à la dose de 200 mg/Kg de 400 mg/Kg et chez le lot témoin ($m \pm e.s.m.$; $n = 5$; $P < 0,05$)	17
Figure 8. Variation de la concentration en Na ⁺ et K ⁺ urinaire des rats en fonction de la dose de l'extrait MBH 002 administré l'extrait ($m \pm e.s.m.$; $n = 5$; $P < 0,05$)	18

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Tests utilisés pour déterminer les familles chimiques présentes dans l'extrait MBH002..... 7

Tableau 2. Résultats du criblage phytochimique effectué sur l'extrait « MBH 002 » 13

LISTE DES ABREVIATIONS

%	: Pourcent
°C	: Degré Celsius
CAMH	: Conférence des Ministres Africaines
CE₅₀	: Concentration efficace pour avoir cinquante pourcent de l'effet maximal
Coll.	: Collaborateurs
<i>e.s.m</i>	: Ecartype standard à la moyenne
g	: Gramme
h	: Heure
HTA	: Hypertension artérielle
K⁺	: Ion potassium
L.F.R.B.M.	: Laboratoire de Formation et de Recherche en Biologie Médicale
LFL	: Référence de la provende pour nourrir les rats
L.P.G.P.C.	: Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie
M	: Molaire
\bar{m}	: Moyenne
mg	: Milligramme
mg/Kg	: Milligramme par kilogramme
mg/ml	: Milligramme par millilitre
ml	: Millilitre
ml/Kg	: Millilitre par kilogramme
mm Hg	: Millimètre de mercure
mm	: Millimètre
mM	: Millimol
mn	: minutes
n	: Nombre d'échantillons utilisés
Na⁺	: Ion sodium
NaCl	: Chlorure de Sodium
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé

P	: Seuil de signification
PA	: Pression Artérielle
PAD	: Pression Artérielle Diastolique
PAS	: Pression Artérielle Systolique
PDSS	: Plan de Développement Secteur Santé
SRAA	: Système Rénine-Angiotensine et Aldostérone
STEPS	: Méthode d'approche de l'OMS pour la surveillance des facteurs de risque des maladies non transmissibles
>	: Supérieur à
<	: Inférieur à
±	: Plus ou moins

INTRODUCTION.

I- INTRODUCTION

L'hypertension artérielle, une élévation anormale, permanente ou paroxystique de la pression artérielle (WAINSTEN J. P. et coll., 2009), est un problème de santé publique à l'échelle mondiale. D'après L'Organisation Mondiale de la Santé en 2013, l'hypertension artérielle a touché un milliard de personnes à travers le monde, et a causé 9 millions de décès. Ces hypertendus sont répartis de façon ubiquitaire aussi bien dans les pays pauvres que les pays riches, 46% de la population adulte en Afrique souffrent de l'hypertension artérielle, 35% en Amérique et 40% en Europe. Actuellement l'hypertension artérielle affecte 50 millions d'européens, et elle est la première cause de mortalité en Europe à cause des maladies cardio-vasculaires qu'elle engendre, par exemple, en France elle touche 40% de la population (CAMBOU J. P., 2010). En Allemagne le taux de mortalité par les maladies cardio-vasculaires dues à l'hypertension est de 180/ 100.00 habitants, 120/100.000 en Italie et 150/ 100.000 au Royaume-Uni (OMS., 2013). En France, 12 millions de patients ont été traités pour l'hypertension artérielle en 2012 (BLACHER J. et coll., 2013)

A partir de la seconde moitié du 20^{ème} siècle, l'Afrique a connu une transition épidémiologique, et en 2000, 80 millions des adultes souffraient d'hypertension en Afrique subsaharienne (MUSTAPHA S. E. et KALOKO S., 2013). D'après les études STEPS de l'OMS effectuées entre 2003 à 2009, l'épidémiologie de l'hypertension artérielle varie suivant les pays, 31% en Algérie, 37 % en Botswana et 25 % en Mali.

A Madagascar, à partir de 2005, la prévalence de l'hypertension artérielle augmente progressivement et elle fait partie des 5 premières pathologies dominantes des Malagasy (MINISTERE DE LA SANTE., 2007-2011). L'évolution de la prévalence de l'hypertension à Madagascar chez l'adulte plus de 25 ans est très active, 12,8% en 1997 (RAZAFINTSALAMA N. et coll., 1997), contre 35% en 2005 (OMS., 2009). Selon les statistiques du Ministère de la Santé Malagasy, l'hypertension artérielle est la septième cause de mortalité hospitalière en 2004. Sa prévalence est très variable dans les différentes régions de Madagascar. C'est à Antananarivo que la prévalence est la plus élevée, elle est de 24,29% contre 11,06% dans la province de Tuléar (OMS., 2009). Une étude plus récente montre encore une augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle dans la province d'Antananarivo à 28,05% en 2009. Cette étude montre aussi une différence significative de la prévalence de l'hypertension suivant le sexe, les hommes

sont les plus touchés avec une prévalence de 34,5% contre 24,1% chez la femme (RABARIJAONA L. M. P. H. et coll., 2009).

Selon L'organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence croissante de l'hypertension est attribuable à la croissance démographique, au vieillissement et à des facteurs de risque comportementaux comme une mauvaise alimentation, une consommation abusive d'alcool, un manque d'activité physique, ou encore une surcharge pondérale. D'après le Ministère de la Santé Malagasy, les Malagasy ont tendance à avoir une habitude alimentaire riche en matières grasses et pauvre en fruits et légumes (OMS., 2009). Pourtant les fruits et légumes assurent l'apport des oligoéléments et des vitamines nécessaires au bien-être, tandis que l'alimentation riche en matières grasses augmente la vulnérabilité aux diverses maladies circulatoires, telle que l'hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle est caractérisée par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg d'après l'organisation mondiale de la santé (OMS). L'hypertension artérielle est classée en 3 types selon leur sévérité : lorsque la pression artérielle systolique est comprise entre 140 à 159 mm Hg et la pression artérielle diastolique est comprise entre 90 à 99 mm Hg, elle est classée dans le grade 1. Tandis qu'une pression artérielle systolique comprise entre 160 à 179 mm Hg et la pression artérielle diastolique comprise entre 100 à 109 mm Hg, est classée dans le grade 2. Enfin, lorsque la pression artérielle systolique est supérieure à 180 mm Hg et ou la pression artérielle diastolique supérieure à 110 mm Hg, elle est classée dans le grade 3.

Suivant l'étiologie, l'hypertension artérielle peut être divisée en 2 catégories ; d'une part la pression artérielle primaire qui est très fréquente, mais dont la cause n'est pas bien définie, mais le facteur de risque le plus fréquent est l'âge. Elle est caractérisée par un débit cardiaque normal avec une résistance périphérique très élevée. D'autre part l'hypertension artérielle secondaire qui est la conséquence d'une autre maladie, qui peut être rénale, surrénale, ou neuro-vasculaire (TEDGUI A. et coll., 2014).

Le débit cardiaque et la résistance vasculaire périphérique sont les paramètres qui influencent directement la pression artérielle. D'une part, le débit cardiaque est directement proportionnel à la fréquence cardiaque et au volume sanguin, tandis que la résistance périphérique vasculaire est liée à la vasoconstriction (CHAMONTIN B. et coll., 2005). Le système nerveux parasympathique joue un rôle modérateur, tandis que le système nerveux sympathique joue un rôle de moteur. Les reins régulent aussi la PA en intervenant sur la volémie (PEREZ-MARTIN A. et DAUZAT M., 2010). D'après la physiopathologie, le choix des médicaments contre l'hypertension artérielle dépend de son étiologie (BLACHER J. et Coll., 2013).

Ces médicaments antihypertenseurs peuvent diminuer le débit cardiaque et la résistance périphérique. Pour diminuer le débit cardiaque, ils peuvent diminuer la fréquence cardiaque ou la volémie, et pour diminuer la résistance périphérique ils provoquent une vasodilatation.

Les bêtabloquants diminuent le débit cardiaque en diminuant la force de contraction et la fréquence cardiaque. Ils bloquent d'une manière compétitive les récepteurs β (bêta) -adrénergiques. Il existe deux types de bêtabloquants : les bêtabloquants non sélectifs qui bloquent tous les récepteurs β , tel que les récepteurs β_1 localisé au niveau du cœur, les récepteurs β_2 au niveau des cellules lisses vasculaires et les récepteurs β_3 qui se trouvent au niveau des cellules sécrétrices. Un exemple de ces bêtabloquants non sélectifs est l'AVLOCARDYL® (propranolol). Les bêtabloquants sélectifs sont également désignés sous le nom de bêtabloquants « cardio-sélectifs », car ils agissent au niveau des récepteurs β_1 , comme l'Aténolol (Lisan®) (KRZESINSKI J.M. et SAINT-REMY A., 2007)

Les diurétiques diminuent la volémie, et la natrémie ou la kaliémie. La diminution de la volémie entraîne la diminution du débit cardiaque, et la baisse de la natrémie diminue l'excitabilité des vaisseaux et entraîne une vasodilatation, à l'origine de la baisse de la résistance périphérique. Suivant leurs structures et leur site d'action au niveau du tubule rénal, il existe différentes classes de diurétique : les thiazides, qui inhibent la réabsorption du sodium et d'eau au niveau du tube contourné distal. Les diurétiques osmotiques qui agissent au niveau de toutes les parties du tubule rénal, à partir du tube contourné proximal jusqu'au tube collecteur. Et les diurétiques de l'Anse qui agissent au niveau de l'anse de Henlé comme le furosémide (TEVA ®) (CLOUTIER L. et coll., 2013).

En ce qui concerne la résistance périphérique, tous produits qui provoquent une vasodilatation la diminuent. Citons les vasodilatateurs centraux et périphériques. Mais les plus utilisés sont les vasodilatateurs centraux, par exemple la Clonidine, tandis que les α -bloquants tel que le Prazosine (MINIPRESS ®) fait partie des vasodilatateurs périphériques. Par ailleurs l'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur endogène. Les antagonistes de ce médiateur provoquent une vasodilatation et diminuent ainsi la résistance périphérique, (ROSKIEWICZ F. et coll., 2007) comme les losartan (ZENTIVA ®). Il en est de même pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine comme le Captopril. L'utilisation de ces inhibiteurs de l'enzyme de conversion donne deux effets bénéfiques ; il inhibe l'enzyme qui dégrade la bradykinine, une vasodilatatrice endogène, et il inhibe également la synthèse de l'aldostérone ; or cette dernière est responsable de réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal. En inhibant la synthèse d'aldostérone, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine diminuent la rétention de sodium et d'eau ce qui diminue la résistivité et la volémie. Les

bloqueurs des canaux calciques sont aussi utilisés pour diminuer la résistance périphérique, car ils diminuent la contraction des vaisseaux (CLOUTIER L. et coll., 2013). Les médicaments donneurs de monoxyde d'azote ou des dérivés nitrés tels que les l'Inomax® ou la Trinitrites® aussi sont utilisés pour provoquer une vasodilatation afin de diminuer la résistance périphérique. Ces derniers diminuent aussi l'agrégation plaquettaire qui favorise la fluidité sanguine. Les dérivés nitrés et les péptidomimétiques sont aussi capables de dilater les fibres musculaires lisses veineuses ce qui augmente la capacité des veines et diminue le retour veineux, et le volume de précharge cardiaque (PENNETIER M. et BRICARD V., 1996).

Malgré la grande diversité des médicaments antihypertenseurs, vue leur faible revenu, beaucoup de gens dans les pays africains, y compris Madagascar, ne peuvent pas se permettre de les acheter (YAYA S.H. et KENGNE A. P., 2014). D'autant plus que l'utilisation des plantes médicinales fait partie de la culture dans ces pays. Par ailleurs de nombreuses plantes malagasy ont une vertu anti hypertensive. Parmi les plantes les plus utilisées pour lutter contre l'hypertension artérielle citons : *Hugonia longipes* (Fanazava) (LINACEAE.) (RANDRIAMASY A.M., 2013), *Lantana camara* (*Radriaka*) (VERBENACEAE) (DEBRAY M., 1975), *Diodia sp.* (*Lelamenarana*) (RUBIACEAE) (DEBRAY M., 1975), *Catharantus roséus* (Voanenina) APOCYNACEAE (ANDRIANTSIFERANA R. et coll., 1978).

D'après les enquêtes ethnobotaniques que nous avons effectuées auprès de la population d'Ambatofotsy et d'Andasibe, la plante qui fait l'objet de ce mémoire est utilisée pour traiter les maux de tête, et le vertige. Elle est aussi employée comme hémostatique. Cette utilisation pour un traitement symptomatique du vertige et des maux de tête nous a incités à émettre une hypothèse qu'elle pourrait avoir une activité antihypertensive.

Le présent travail a pour objectif d'étudier l'activité de l'extrait de cette plante que nous avons codé « MBH 002 » sur des rats rendus hypertendus expérimentalement. Des tests *in vivo* ont été effectués pour étudier son activité sur l'hypertension expérimentale et ses effets sur la diurèse. Tandis que son effet sur les vaisseaux a été étudié *in vitro* sur aorte isolée.

MATERIELS
ET
METHODES.

II- MATERIELS ET METHODES

A- PARTIE CHIMIQUE

1- Préparation de l'extrait « MBH 002 »

Les feuilles de la plante ont été récoltées à Ambatofotsy au mois de Décembre 2015. Elles ont été séchées à l'ombre et à la température ambiante pendant 2 mois, puis broyées à l'aide d'un broyeur à marteau au LPGPC.

Deux cent cinquante grammes de la poudre obtenue ont été macérés dans un mélange éthanol-eau dans la proportion (40 : 60) à la température ambiante, pendant 72 heures, en agitant 2 fois par jour.

Le macérât a ensuite été filtré sur du coton hydrophile et le filtrat obtenu a été évaporé à sec à l'aide d'un évaporateur à la température de 80°C (HOBOUT D. R. A. D. et coll., 2011) L'extrait de la plante récupéré à la fin de l'évaporation a été codé « MBH 002 » (Figure 1), puis pesé pour calculer le rendement de l'extraction selon la formule :

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{\text{masse de l'extrait obtenu} \times 100}{\text{masse du matériel végétal}}$$

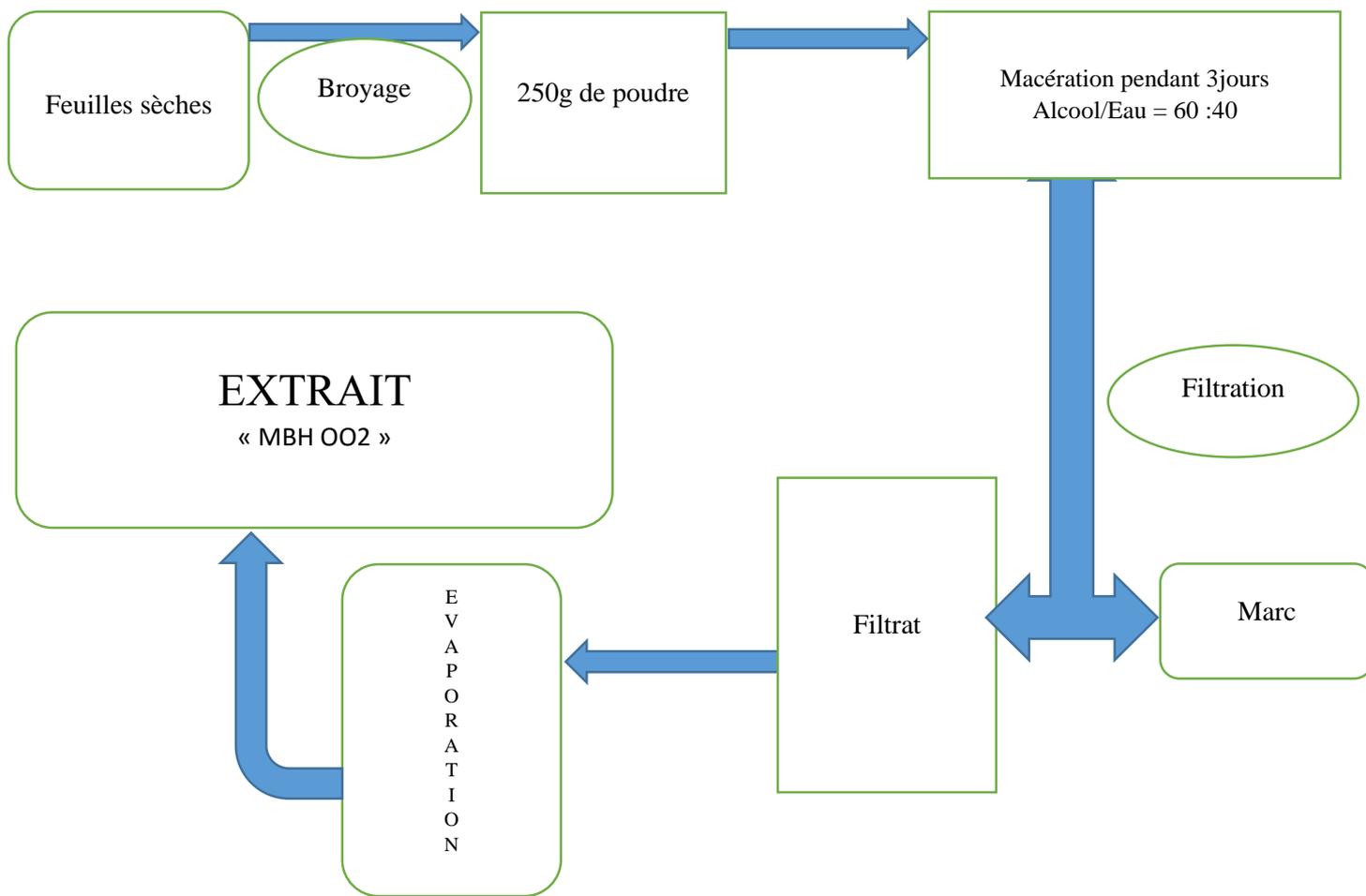


Figure 1. Schéma récapitulatif de la préparation de l'extrait

2- Criblage phytochimique

Un criblage phytochimique a été effectué afin de déterminer les familles chimiques présentes dans l'extrait MBH002. Ce test est qualitatif, et est basé sur des réactions de précipitation ou de coloration, entre un réactif spécifique et la famille chimique correspondante (FONG H. H. S. et coll., 1977) (**Tableau I**).

Tableau I. Tests utilisés pour déterminer les familles chimiques présentes dans l'extrait « MBH 002 » (FONG H.H.S. et coll., 1977).

Familles chimiques	Tests	Réactifs	Observations
ALCALOÏDES		DRAGENDORFF, MAYER, WAGNER	Précipitation
TANINS		Gélatine + NaCl	Précipitation verte
		Gélatine + FeCl ₃ Méthanol	Précipitation bleue
COMPOSES PHENOLIQUES		Gélatine 1%	Précipitation
STEROÏDES ET TRITERPENES	LIERMAN BURCHARD	Anhydride acétique + H ₂ SO ₄	Coloration violette
	BADGET KEDDE	Acide picrique	Coloration rouge
	SALKOWSKI	H ₂ SO ₄	Anneau de séparation rouge
FLAVONOÏDES	WIL-STATER	Ruban de Mg + HCl concentré	Coloration rouge
LEUCOANTHOCYANES	BATH-SMITH	HCl concentré+bain marie	Coloration rouge violacée
ANTHOCYANES		HCl à froid	Coloration rouge
POLYSACCHARIDES		+ 3Volumes d'éthanol	trouble
SUCRES REDUCTEURS		Liqueur de Fehling+ Bain-marie	Précipitation rouge brique
COUMARINES		NaOH 10%	Fluorescence à l'UV
SAPONINES	MOUSSE	HCl + Agitation	Persistance d'une mousse (3cm d'épaisseur) après 30mn

B- PARTIE PHARMACOLOGIE

Ce travail a pour but d'étudier l'activité biologique de l'extrait « MBH 002 » chez le rat de souche Wistar rendu hypertendu expérimental. Des tests *in vivo* ont été effectués pour étudier ses effets sur l'hypertension expérimentale et sur la diurèse. Et pour étudier son effet sur le vaisseau, des tests *in vitro* ont été réalisés sur l'aorte isolée de lapin.

1- Animaux utilisés

Des rats de souche Wistar âgés de 4 à 6 mois et pesant entre 200 et 250 grammes ont été utilisés. Ils ont été élevés dans l'animalerie du Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie avec une alternance de lumière et d'obscurité de 12H/12H à la température ambiante de 25°C. Ils ont été nourris avec de la provende LFL 1420 et ont eu un accès libre à l'eau.

2- Provocation de l'hypertension expérimentale chez le rat

Les rats ont été rendus hypertendus en remplaçant la provende normale avec un régime hypersodé pendant 21 jours avec un accès libre à l'eau. Pour préparer ce régime, 8 g de NaCl ont été incorporés dans 92 g de provende (BADYAL. et coll., 2003). Avant de commencer le régime hypersodé et pendant cette période, la pression artérielle des rats a été mesurée au niveau de leur queue à l'aide d'un sphygmomanomètre SPENGLER®, tous les jours, à la même heure dans un même endroit tranquille au laboratoire (**figure 2**).

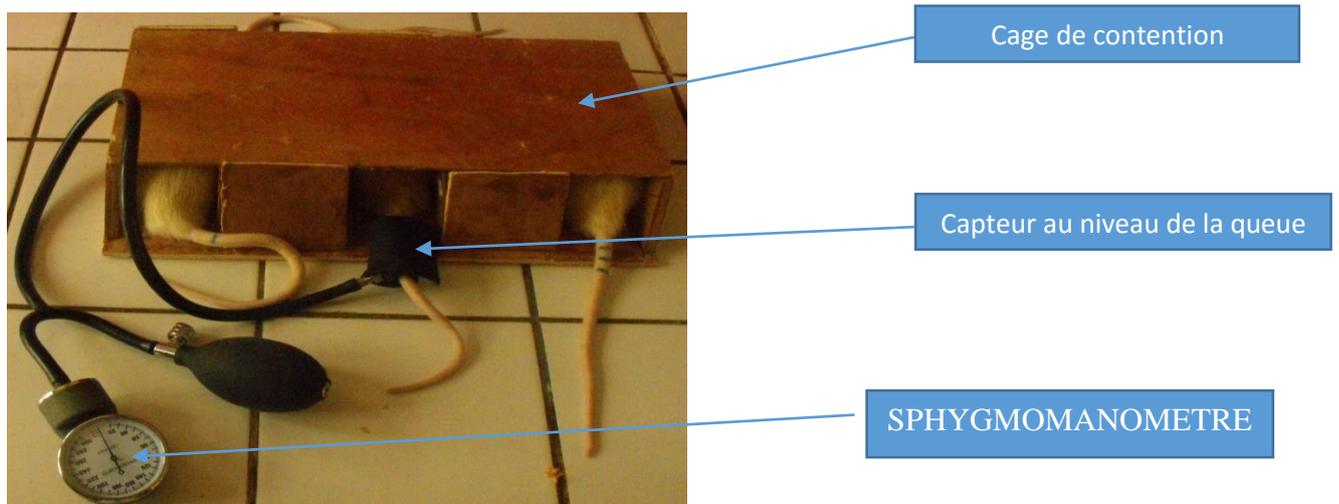


Figure 2. Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle

3- Etude de l'effet de l'extrait « MBH002 » sur l'hypertension expérimentale

L'activité de l'extrait sur les rats rendus hypertendus a été étudiée en suivant la variation de la pression artérielle des animaux traités avec l'extrait par rapport aux témoins. A partir du 22^{ème} jour, le régime hypersodé a été arrêté, et les animaux ont été nourris avec de la provende normale et ont eu toujours un accès libre à l'eau. Les rats ont été mis à jeun pendant 18 heures avant l'expérience, puis répartis en 3 lots : 1 lot témoin et 2 lots traités avec l'extrait. Les animaux du lot témoin ont reçu de l'eau distillée et les 2 autres lots ont reçu l'extrait « MBH 002 » aux doses respectives de 200 et 400mg/Kg. L'eau distillée et l'extrait ont été administrés par voie orale dans un volume de 10ml/Kg (HOBOUT D. R. A. D et coll., 2011).

La pression artérielle de ces rats a été mesurée tous les jours 10 minutes avant l'administration de l'extrait et de l'eau distillée, à partir du 22^{ème} jour jusqu'au retour à la valeur de la pression artérielle à la normale.

4- Etude de l'effet de l'extrait « MBH002 » sur la diurèse

L'activité de l'extrait sur la diurèse a été étudiée en mesurant le volume de l'urine émise par les rats pendant 24 Heures. Les rats rendus hypertendus ont été mis à jeun pendant 18 heures avec un accès libre à l'eau (SANOGO R. et coll., 2009), puis ils ont été répartis en 3 lots : 1 lot témoin, et 2 lots traités avec extrait. Les rats du lot témoin ont ensuite reçu 10ml/kg d'eau distillée par voie orale, tandis que les animaux des 2 lots restants ont reçu l'extrait aux doses de 200 et 400mg/kg par voie orale dans un volume de 10ml /kg (HOBOUT D. R. A. D et coll., 2011). Ces rats ont ensuite reçu une surcharge hydrique de 50ml/Kg 10 minutes après l'administration de l'extrait et de l'eau distillée. Juste après cette surcharge hydrique, les rats ont été placés dans une cage à métabolisme individuelle pendant 24 heures, et pendant cette période, l'urine émise par chaque animal a été récoltée dans un récipient, et son volume a été mesuré. Les taux de sodium et potassium dans l'urine ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre à flamme (ELHAJILI M. et coll., 2001) au Laboratoire de Formation en Biologie Médicale à Faravohitra (LFBM).



Figure 3. Cage à métabolisme individuelle pour récolter l'urine émise par le rat

5- Etude de l'effet vasodilatateur de l'extrait « MBH 002 »

L'activité vasodilatatrice de l'extrait « MBH 002 » a été étudiée sur l'aorte isolée de lapin acheté dans une ferme à Ambatofotsy. Ces animaux ont été acclimatés dans les conditions de l'animalerie du LPGPC pendant 1 semaine avec une alternance de lumière et d'obscurité de 12/12h, et à la température ambiante de 25°C. Ils ont été nourris avec des feuilles fraîches de graminées.

Pour isoler l'aorte, le lapin a été sacrifié, puis placé en décubitus dorsal. Une thoracotomie a été réalisée, puis l'aorte a été repérée et prélevée (ZAHOUI O.S. et coll., 2010). Elle a été plongée dans une solution de Tyrode, dont la composition en (mM) dans un litre d'eau distillée est la suivante : NaCl : 158,3 ; NaHCO₃ : 10 ; CaCl₂ : 2 ; MgCl₂ : 1,05 ; KCl : 4 ; NaH₂P0₄ : 0,42 ; glucose : 5,6 (NTCHAPDA F. et coll., 2013).

L'aorte a ensuite été débarrassée des tissus adipeux, puis découpée en anneaux de 3 à 4 mm de longueur. Puis l'anneau a été ensuite monté dans une cuve à organe isolé contenant une solution de Tyrode maintenue à la température de 37°C et barbotée avec de l'air. Une de ses 2 extrémités a été fixée au fond de la cuve et l'autre extrémité a été reliée au stylet enregistreur avec un contrepois de 1gramme pour imposer la tension résiduelle (OUEDRAOGO M. V. W., 2008).

L'aorte a été laissée se stabiliser pendant 45 minutes. Pendant cette période, le bain a été renouvelé toutes les 15 minutes. Après la stabilisation, la phényléphrine a été injectée dans le bain afin de réaliser une concentration finale de 10^{-4} M dans le bain, pour tester la viabilité de l'organe et pour le sensibiliser (MÉLANÇON S., 2005). Après la contraction provoquée par la phényléphrine, la préparation a été rincée 3 fois pendant une nouvelle période de stabilisation de 45 minutes.

Puis la phényléphrine a été injectée dans le bain d'une manière cumulative à partir de 10^{-11} M dans le bain jusqu'à l'obtention de la contraction maximale de l'aorte. Au plateau de la contraction, l'extrait « MBH002 » a été injecté dans le bain de façon cumulative jusqu'au relâchement total de l'organe (FERNANDEZ I. J. et coll., 2013).

L'amplitude des contractions a été mesurée puis rapportée sur un papier semi logarithmique afin de déterminer la concentration de l'extrait qui provoque 50% de relâchement (CE_{50})

6- Etude de l'activité de « MBH 002 » sur la contraction provoquée par la phényléphrine

L'aorte isolée de lapin a été utilisée pour étudier le mécanisme mis en œuvre lors de l'activité de l'extrait sur le relâchement de l'aorte. Cet organe a été laissé se stabiliser pendant 45 minutes avec un contre poids de 1gramme (g). Pendant cette période, le bain a été renouvelé toutes les 15 minutes (MÉLANÇON S., 2005). Un test de sensibilisation et de viabilité a été effectué avec de la phényléphrine à la concentration finale de 10^{-4} M dans le bain. Ensuite, la préparation a été rincée 3 fois pendant une nouvelle période de 45 minutes.

Puis l'aorte isolée a été pré incubée dans un bain contenant de différentes concentrations de l'extrait avant de la contracter avec la phényléphrine. Dans un premier temps, l'extrait a été injecté dans la cuve à organe isolée à la concentration finale dans le bain égale à de 0,250 mg/ml. Ensuite l'aorte a été laissée en contact avec l'extrait pendant 10 minutes. Après ce temps, l'organe a été contracté avec la phényléphrine injectée dans le bain d'une manière cumulative pour réaliser des concentrations croissantes dans le bain. Au plateau de la contraction, la préparation a été rincée, puis laissée se stabiliser pendant 45 minutes. Pendant cette période, le bain a été renouvelé 3 fois.

A la fin de cette période, l'extrait a été injecté dans le bain pour réaliser une concentration de 0,500mg/ml, puis la même manipulation avec la phényléphrine a été refaite.

Les contractions de l'organe en absence et en présence de l'extrait ont été enregistrées sur un papier millimétré, puis leur amplitude a été rapportée sur un papier semi logarithmique en

fonction de la concentration de la phényléphrine pour déterminer la CE_{50} de la phényléphrine en absence et en présence de l'extrait.

C- EXPRESSION ET ANALYSES DES RESULTATS

Les résultats obtenus ont été exprimés sous forme de moyenne \pm écartype réduit ($\bar{m} \pm e.s.m$). Ces moyennes ont été comparées entre elles en utilisant le test paramétrique « t » de Student. La différence a été considérée comme significative pour $P < 0,05$.

RESULTATS.

III- RESULTATS

A. PARTIE CHIMIQUE

1. Rendement de l'extraction

Après l'évaporation à sec du filtrat, 41 grammes d'extrait sec sont obtenus, ce qui donne un rendement de 16,4 %.

2. Résultats du criblage phytochimique

Le criblage phytochimique effectué sur l'extrait « MBH 002 » révèle la présence d'alcaloïdes, de stéroïdes, de terpènes et de sucres réducteurs en forte teneur. Tandis que les tanins sont présents en teneur moyenne et les composés phénoliques, les leucoanthocyanes, anthocyanes et les polysaccharides sont présents en faible teneur (**Tableau II**).

Tableau II. Résultats du criblage phytochimique effectué sur l'extrait « MBH 002 »

FAMILLES CHIMIQUES	TENEUR
ALCALOÏDES	+++
STEROÏDES	+++
SUCRES REDUCTEURS	+++
TANINS	++
COMPOSES PHENOLIQUES	+
LEUCOANTHOCYANES	+
ANTHOCYANES	+
POLYSACCHARIDES	+

Légende du tableau :

+ Présence en faible teneur

++ Présence en moyenne teneur

+++ Présence en forte teneur

B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE

1. Effet de l'extrait « MBH 002 » sur l'hypertension expérimentale

La pression artérielle systolique moyenne des rats avant le régime hypersodé est de $110,4 \pm 2,36$ mm Hg. Après un régime hypersodé durant 21 jours, les rats sont devenus hypertendus, et leur pression artérielle systolique monte à $195 \pm 5,77$ mm Hg ($P < 0,05$).

Par ailleurs, l'administration de l'extrait « MBH 002 » par voie orale 1 fois par jour diminue cette hypertension par rapport aux animaux témoins qui n'ont reçu que de l'eau distillée. La pression artérielle des animaux traités avec l'extrait « MBH 002 » à la dose de 400mg/kg est égale à $115,0 \pm 1,92$ mm Hg 10 jours après le traitement, celle des animaux traités avec la dose de 200mg/kg est égale à $120 \pm 0,87$ mm Hg au 15^{ème} jour du traitement contre $125 \pm 1,02$ mm Hg au 26^{ème} jour chez les témoins ($P < 0,05$)

Au bout de 11 jours, la pression artérielle des animaux traités avec l'extrait à la dose de 400mg/kg retourne à sa valeur normale, 16 jours pour ceux qui ont reçu l'extrait à la dose de 200 mg/kg ; tandis qu'au 27^{ème} jour la pression artérielle des animaux témoins est encore égale à $120,33 \pm 0,64$ mm Hg (**Figure 4**).

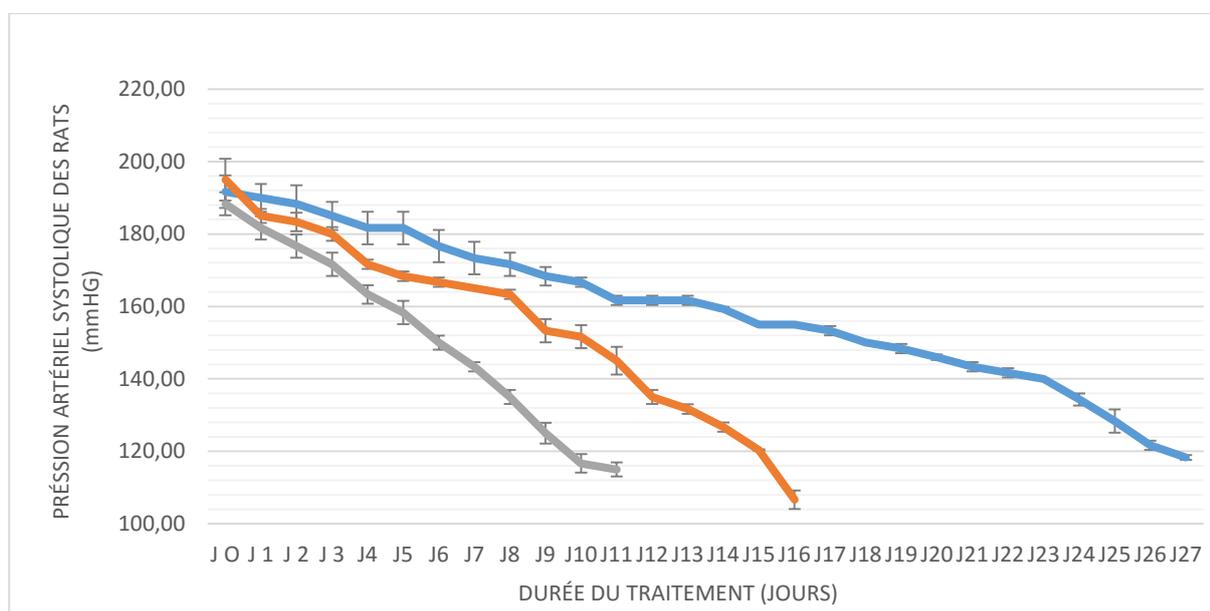


Figure 4. Variation de la pression artérielle systolique des rats hypertendus par un régime hypersodé chez les témoins : (—), et traités avec l'extrait « MBH002 » administré par voie orale 1 fois par jour aux doses de (200 mg : —) et (400 mg : —) ($\bar{m} \pm e.s.m.$; $n = 3$; $P < 0,05$)

2. Effet vasodilatateur de l'extrait « MBH 002 »

A la concentration finale de 10^{-5} M dans le bain, la phényléphrine provoque la contraction maximale de l'aorte isolée de lapin. L'injection de l'extrait « MBH 002 » d'une manière cumulative relâche l'aorte isolée de lapin. Ce relâchement varie avec la concentration de l'extrait « MBH 002 ». Le relâchement total est obtenu à la concentration de 0,5 mg/ml. La détermination graphique de la CE_{50} donne une valeur égale à 0,256 mg/ml (**Figure 5**)

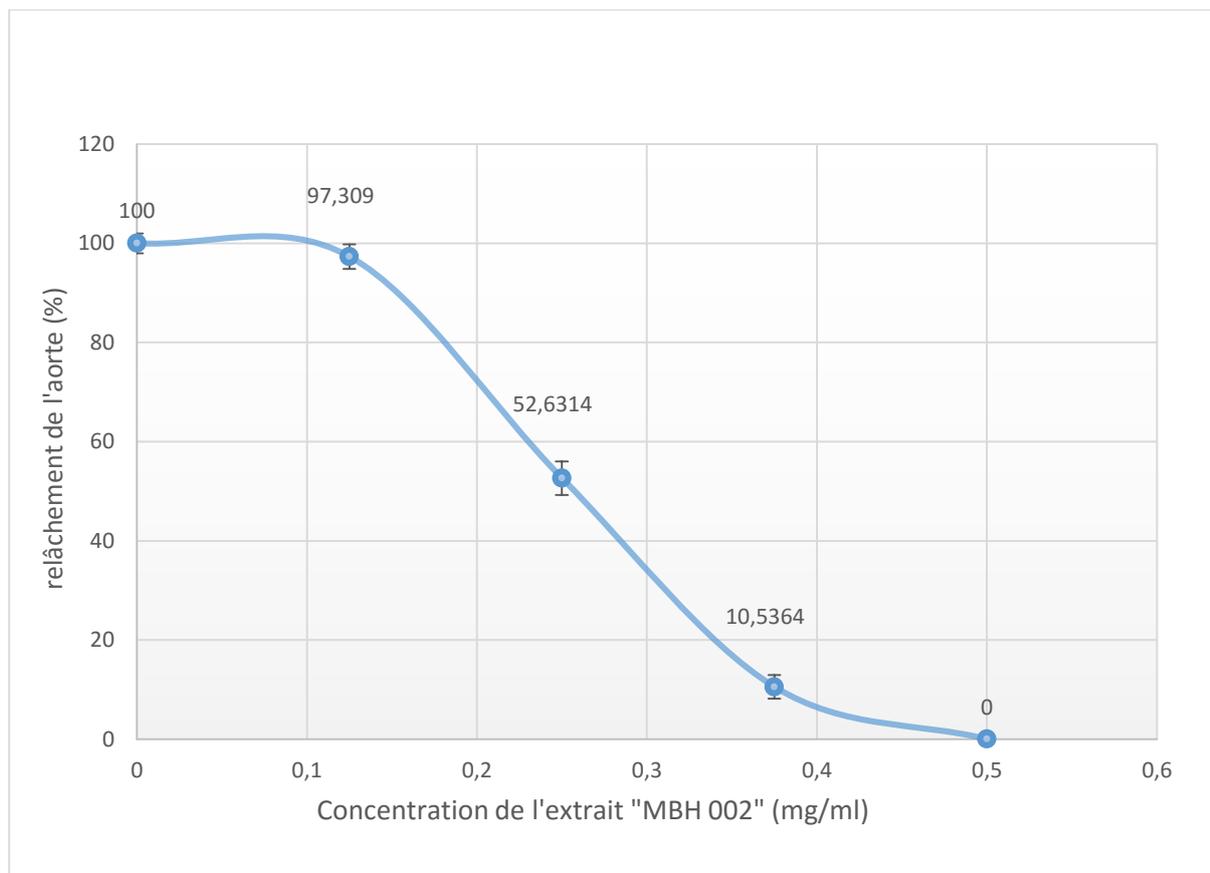


Figure 5. Variation du relâchement de l'aorte isolée de lapin pré-contractionnée avec la Phényléphrine en fonction de la concentration de l'extrait « MBH 002 » injecté de façon cumulative dans le bain aux concentrations allant de 0,125 à 0,375 mg/ml ($\bar{m} \pm e.s.m.$; $n = 3$; $P < 0,05$).

3. Mécanisme d'action de l'extrait « MBH 002 »

En pré incubant l'aorte avec l'extrait « MBH 002 », l'amplitude de la contraction provoquée par la phényléphrine diminue, et la CE_{50} de la phényléphrine augmente.

En présence de l'extrait de « MBH 002 » à la concentration de 0,25mg/ml, l'amplitude de la contraction maximale ne représente que 55,7 % de la contraction maximale provoquée par la phényléphrine seule, et 26,31 % en présence de 0,5 mg/ ml ($P < 0,05$). Tandis que la CE_{50} de la phényléphrine est égale de $4 \cdot 10^{-7}$ M en absence de l'extrait et augmente à 10^{-7} M et $5 \cdot 10^{-6}$ M en présence de l'extrait aux concentrations de 0,25 et 0,5mg/ml ($P < 0,05$) (**Figure 6**).

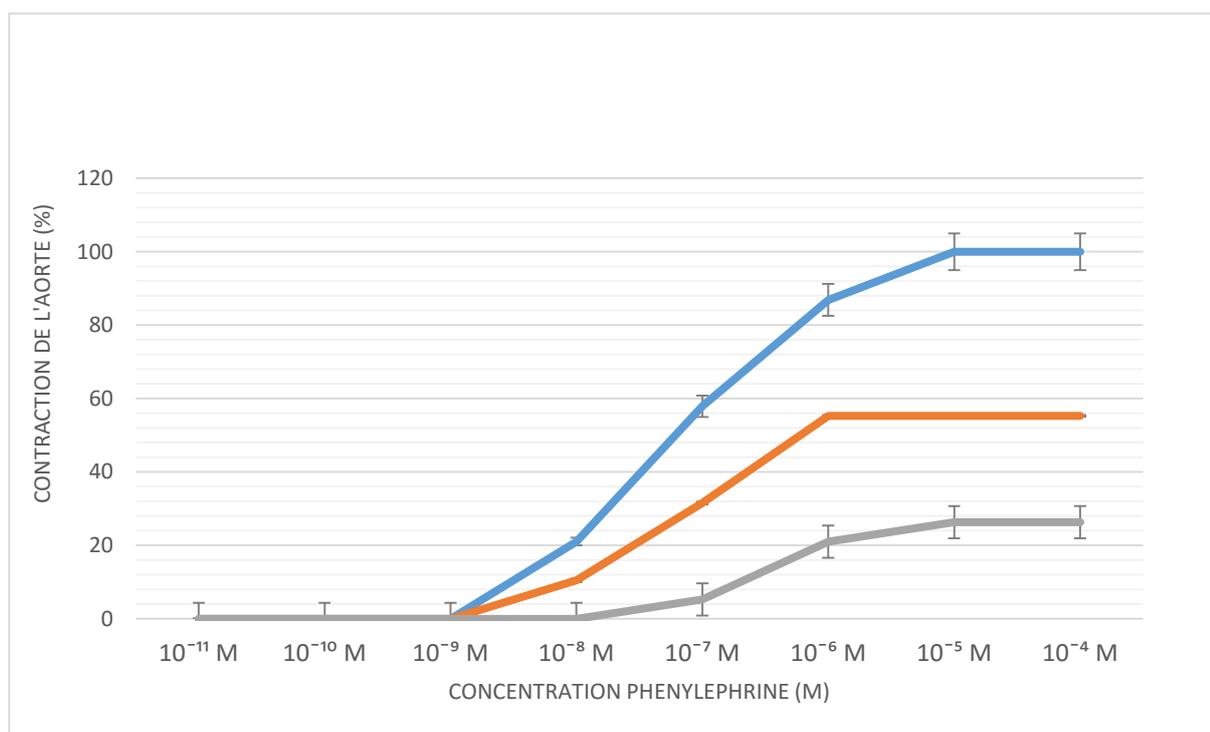


Figure 6. Variation de la contraction de l'aorte isolée de lapin provoquée par la phényléphrine en absence (—) et en présence de l'extrait aux concentrations de 0,250 (—) et 0,500 mg/ml (—) dans le bain ($\bar{m} \pm e.s.m.$; $n = 3$; $P < 0,05$)

4. Effet diurétique de l'extrait « MBH 002 »

L'administration de l'extrait « MBH 002 » par voie orale augmente le volume de la diurèse de 24 h chez les lots traités avec « MBH 002 » par rapport au lot témoin.

Le volume urinaire de 24h des animaux du lot témoin est égal à $5,26 \pm 0,28$ ml, contre $8,83 \pm 0,44$ ml et $10,33 \pm 0,25$ ml chez les animaux traités avec l'extrait « MBH 002 » aux doses respective de 200 mg/Kg et 400 mg/Kg ($P < 0,05$) (**Figure 7**).

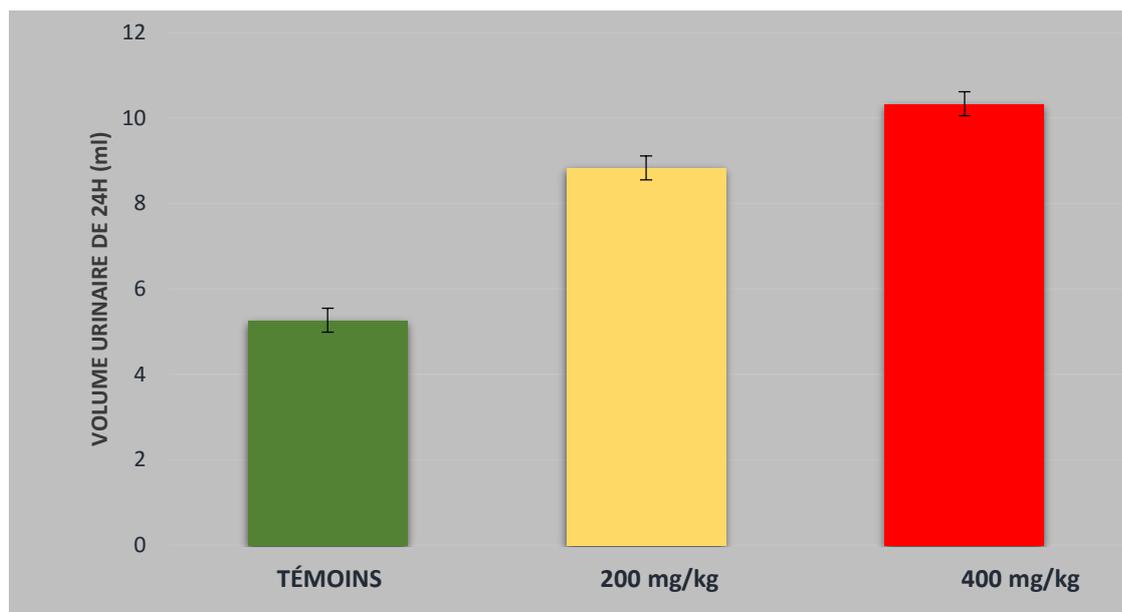


Figure 7. Variation du volume urinaire de 24h, au 3^{ème} jour du traitement avec l'extrait « MBH 002 » à la dose de 200 mg/Kg (■) ; de 400 mg/Kg (■) et chez le lot témoin (■) ($\bar{m} \pm e.s.m.$; $n = 3$; $P < 0,05$)

5. Effet de l'extrait « MBH 002 » sur l'excrétion urinaire de Na⁺ et de K⁺

L'extrait « MBH 002 » augmente l'élimination de Na⁺ et de K⁺ dans l'urine récoltée pendant 24 heures au 3^{ème} jour de traitement par rapport au témoin, et en augmentant la dose administrée, le taux de Na⁺ et K⁺ dans l'urine augmente.

Pour le lot témoin, la teneur en Na⁺ dans l'urine est égale à $70 \pm 0,76$ mM/l/24 h, contre $100 \pm 1,92$ et $131,66 \pm 3,20$ mM/l/24h chez les animaux traités avec l'extrait aux doses respectives de 200 et 400 mg/kg. Tandis que la teneur en K⁺ est égale à $104,66 \pm 1,79$ mM/l/24 h chez les témoins, contre $155,66 \pm 2,18$ et $195,33 \pm 1,79$ mM/l/24 h chez les animaux traités avec l'extrait aux doses respectives de 200 mg/kg et 400 mg/Kg ($P < 0,05$) (**Figures 8**).

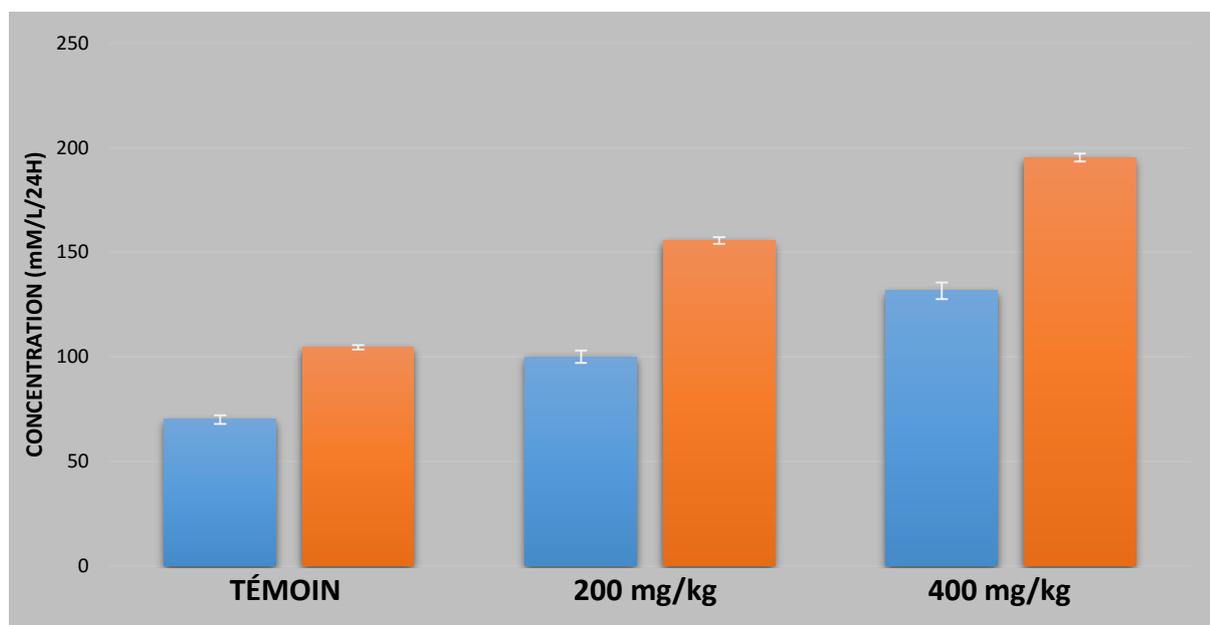


Figure 8. Variation de la concentration en Na⁺ et K⁺ urinaire des rats en fonction de la dose de l'extrait « MBH 002 » administré l'extrait ($\bar{m} \pm e.s.m.$; $n = 5$; $P < 0,05$)

DISCUSSION.

ClicQuins.com

IV. DISCUSSION

Notre objectif a été d'étudier l'activité de l'extrait « MBH 002 ». Des tests ont été effectués chez des rats rendus hypertendus expérimentalement en les nourrissant avec un régime hypersodé (BADYAL D.K. et coll., 2003). L'excès du sel dans l'organisme provoque, d'une part la rétention d'eau ce qui augmente la volémie et entraîne l'augmentation du débit cardiaque. C'est pourquoi un apport en excès de sel provoque l'hypertension artérielle, et d'autre part le sodium augmente la résistivité vasculaire (PECHERE-BERTSCHI A., 2014). D'après les résultats obtenus, la pression artérielle des rats traités avec l'extrait « MBH 002 » retourne à sa valeur normale plus tôt que chez les animaux témoins. La pression artérielle est directement proportionnelle au volume d'éjection systolique et à la résistance périphérique (PECHERE-BERTSCHI A., 2014). La diminution de la pression artérielle observée lors de ce travail s'explique par la diminution de la volémie due à l'effet diurétique de l'extrait et à la diminution de la résistance périphérique due à son activité vasodilatatrice observée lors des tests *in vitro*, et à l'élimination du sodium et du potassium observé lors des études de son activité diurétique.

Cette activité natriurétique pourrait aussi expliquer la diminution de la pression artérielle car elle diminue l'excitabilité de la paroi artériolaire aux stimuli des substances vasoconstrictrices (BURNIER M. et coll., 2014). En éliminant l'ion sodium, l'extrait diminue en même temps le débit cardiaque et la résistance périphérique. Ce qui explique la baisse de la pression artérielle chez les animaux traités avec l'extrait.

L'élimination de l'ion sodium dans l'urine pourrait être due à l'inhibition de sa réabsorption au niveau du tube contourné distal. Dans ce cas on peut émettre une hypothèse qu'il inhiberait l'aldostérone (LECLERC A.M. et coll., 2013). Ceci peut être dû à la présence des stéroïdes et des tanins dans l'extrait. Comme l'extrait de la plante *Lantana camara* qui contient une forte teneur en tanins, responsables de son activité antihypertensive et natriurétique (OUEDRAOGO S. et coll., 2008). Les résultats des études *in vitro*, montrent aussi que l'extrait « MBH 002 » possède une activité vasodilatatrice, et ils montrent également que l'extrait « MBH 002 » inhibe l'action contracturant de la phényléphrine d'une manière non compétitive, c'est-à-dire que les principes actifs de l'extrait « MBH 002 » se lie avec un récepteur autre que celui du récepteur de la phényléphrine, qui pourrait provoquer un changement de conformation allostérique.

Cette activité vasodilatatrice de l'extrait « MBH 002 » pourrait être due aux activités sympathomimétiques des principes chimiques de l'extrait sur les récepteurs β_2 des vaisseaux, provoquant une vasodilatation, ou bien l'extrait contient des substances cholinomimétiques de type muscarinique comme l'extrait de *Bidens pilosa* L. grâce aux polyphénols et aux stéroïdes

qu'il contient (KOUAKOU L.K. et coll., 2007). Cette vasodilatation pourrait aussi être due à une substance dans l'extrait qui stimule l'enzyme monoxyde d'azote synthétase (NOS) afin de produire le monoxyde d'azote (NO) un vasodilatateur, ou par la libération directe de (NO) (SENNEQUIER N. et GOFF S. V., 1998)

L'extrait pourrait inhiber aussi la mobilisation du calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires (OUEDRAOGO S. et coll., 2008), cette activité pourrait être due au blocage des canaux calciques au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique ou encore au niveau de la membrane plasmique de la cellule vasculaire, comme l'effet rapporté sur l'extrait méthanolique des graines de *Peganum harmala* (BERROUGUI H. et coll., 2002).

Par ailleurs l'élimination de K^+ dans l'urine est due à l'inhibition de la réabsorption de l'ion Na^+ , parce que l'ion Na^+ qui arrive au niveau du tube contourné distal est échangé contre K^+ , et lorsque la quantité de Na^+ au niveau du tube contourné distal augmente, cela augmente la quantité de K^+ excrété, ce qui explique cette augmentation de la kaliurie.

L'activité vasodilatatrice et natridiurétique de l'extrait « MBH 002 » lui confère l'effet antihypertenseur puissant à activité rapide et prolongé. Mais il faut être vigilant dans l'utilisation de cette plante à long terme car elle possède une activité kalidiurétique. La perte de potassium va provoquer une hypokaliémie, à l'origine de trouble de rythme cardiaque.

L'isolement et l'identification des principes actifs sont importants pour étudier le mécanisme d'action de l'extrait, et des études plus approfondies devraient être entreprises afin d'expliquer le mécanisme d'action exacte de l'extrait « MBH 002 ».

CONCLUSION.

V. CONCLUSION

Cette étude nous a permis de montrer que l'extrait « MBH 002 » possède une activité antihypertensive, ce qui explique son utilisation dans la médecine traditionnelle pour traiter les maux de tête avec vertige. Cette activité antihypertensive est due à son effet salidiurétique et à sa propriété vasodilatatrice.

Une étude de toxicité, et la purification de l'extrait permettraient d'identifier le(s) principe(s) actif(s) responsable de son activité anti hypertensive.

BIBLIOGRAPHIE.

BIBLIOGRAPHIE.

ANDRIANTSIFERANA R. (1978).

Pharmacopée et Médecine traditionnelle.

Rev. Centre National de Recherche Pharmaceutique, (Androhibe) Madagascar, 191-195.

BADYAL D. K., LATA H., DADHICH A. P. (2003).

Animal models of Hypertension and effect of drugs.

Ind. J. Pharmacol., **35** : 349-362.

BLACHER J., HALIMI J-M., HANON O., MOURAD J-J., PATHAK A., SCHNEBERT B., GIRERD X., SOCIETE FRANCAISE D'HYPERTENSION ARTERIELLE. (2013).

Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la société française d'hypertension artérielle.

Ed. Presse Med., Paris, 1-7.

BERROUGUI H., HERRERA-GONZALEZ M.D., MARHUENDA E., ETTAIB A., HMAMOUCI M. (2002).

Relaxant activity of methanolic extract from seeds of *Peganum harmala* on isolated rat aorta.

Therap., **57** : 236-241.

BURNIER M., WUERZNER G., BOCHUD M. (2014).

Consommation de sel et hypertension artérielle

Rev. Med. Suisse., **14** (11) : 218 – 220.

CHAMONTIN B. (2005).

Hypertension artérielle de l'adulte : épidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Rev. Service de Médecine interne et d'Hypertension Artérielle de Toulouse, 1-2 ; 6-7.

CLOUTIER L., LECLERC A-M., LONGPRE S., NAHRO M. (2013).

Traitement pharmacologique de l'HTA.

J. Pharmacol., **10** (2) : 1- 6.

DEBRAY M., JACQUEMIN H., RAZAFINDRAMBAO R. (1971).

Contribution à l'inventaire des plantes médicinales de Madagascar.

Ed. Office de la Recherche Scientifique Technique Outre-Mer PARIS, (8) : 51- 59 ;
92 - 96 ; 100 - 103.

DEBRAY M. (1975).

Médecine et pharmacopée traditionnelles à Madagascar.

Ed. Office de la Recherche Scientifique Technique Outre-Mer, Madagascar, **9** : 72-83.

ELHAJILI M., BADDOURI K. (2000).

Etude comparative du pouvoir diurétique de quelques plantes médicinales du Maroc.

J. Ethnopharmacol. Biologie et Santé., **1** (1) : 38 – 43.

ELHAJILI M., BADDOURI K., ELKABBAJ S., MEIOUAT F., SETTAF A. (2001).

Effet diurétique de l'infusion de fleurs de *Lavandula officinalis*.

Rev. Reprod. Nutr. Dev. **41** : 393 - 399.

FERNANDEZ I.J., GOMEZ P.N., PARODI J., MEJIA F.R., SALAZAR R.S. (2013).

Chilean crude extract of *Ruta graveolens* generates vasodilatation in rat aorta at cellular subtoxic concentrations.

Adv. Biosci. Biotechnol., **4**: 29 - 36.

FONG H.H.S., TIN-WA M., FARNSWORTH N.R. (1997).

Phytochemical Screening.

Rev. Univ. Illinois. Chicago, (USA), **275**: 6 - 7.

HOUBOU D.R.A.D., FOFIE N. B. Y., N'GUESSAN K., KONE D. (2011).

Evaluation de la toxicité de stachytarpheta indica chez la souris.

J. Sci. Pharm. Biol., **12** (1) : 6 - 12.

ILBOUDO S., OUEDRAOGO M., SOME N., GUISSOU P. I. (2009).

Criblage phytochimique et évaluation de la toxicité aigüe de *pisolithus tinctorius* (BASIDIOMYCETE).

J. Sci. Pharm. Biol., **10** (2) : 6 - 13.

KRZESINSKI J.M., SAINT-REMY A. (2007).

Les bêtabloquants sont-ils encore des médicaments de premier choix pour le traitement de l'hypertension artérielle non compliquée ?

Rev. Med. Liège. **62** : 254 – 257.

KOUAKOU L. K., TRAORE F., ABO J-C. K., EHILE E. E. (2007).

Effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Bidens pilosa* L.

(ASTERACEAE) sur le système cardiovasculaire de mammifères.

Afrique SCIENCE. **3** (2) : 284 - 304.

LECLERC A-M., CLOUTIER L., LONGPRE S., GRENIER-MICHAUD S. (2013).

Traitement pharmacologique de l'HTA (partie 2).

Rev. PECH. **10** (2) : 37- 42.

MELANCON S. (2005).

Caractérisation de la réactivité vasculaire et des actions hémodynamiques de l'insuline chez le rat spontanément hypertendu nourrit avec une alimentation sucrosée.

Mémoire soutenue pour l'obtention du grade de maitre ès sciences (QUÉBEC) : 28 – 30.

MINISTERE DE LA SANTE DU PLANNING FAMILIAL ET DE LA PROTECTION SOCIAL (2007).

Plan de Développement Secteur Santé.

M.A.P sur le Plan de Développement Secteur Santé. 11 - 36.

MUSTAPHA S. E., KALOKO S. (2013).

Etat de l'hypertension en Afrique.

Conférence des Ministres de la Santé de l'U.A.

Ed. WHO, CAMH/Exp/6(VI) iii, Addis Abeba (Ethiopie), 1-5.

NTCHAPDA F., TALLA E., OBONO B. C., DABOLE B., GUIDO., MOCCIA F., TANZI F., TANYI J. M., DIMO T. (2013)

Nitric oxide-dependent vasodilatation and intracellular Ca²⁺ concentration increase induced by 6, 8- dihydroxy-4- methoxyflavone in rat aorta.

J. Pharm. Phytother., 5 (7) : 132- 141.

OUEDRAOGO M.V. W. (2008).

Contribution à l'étude des propriétés antihypertensive de *guiera senegalensis j.f gmel* (COMBRETACEAE) évaluation in vitro de l'effet de l'extrait aqueux des feuilles sur la musculature lisse vasculaire (aorte isolée de lapin).

Thèse présentée pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (BURKINA FASO) : 60 -63.

OMS. (2009).

Enquête sur les facteurs de risque des maladies non transmissibles à Madagascar selon l'approche STEPS de l'OMS.

Ed. MINSAN/PF, Madagascar : 4 - 19.

OMS. (2013).

Panorama mondial de l'HYPERTENSION.

Un « tueur silencieux » responsable d'une crise de santé publique mondiale.

Ed. WHO/DCO/WHD, Genève. 2 : 5 - 29.

PECHERE-BERTSCHI A. (2014).

Pression artérielle et régulation de la volémie.

Rev. Med. Suisse., 14 (22-23) : 445 – 448.

PENNETIER M., BRICARD V. (1996).

Monoxyde d'azote (NO).

Ed. Service Pharmacie Centrale, CHU 44035 Nantes, XVIII (1) : 5-15.

PEREZ-MARTIN A., DAUZAT M. (2010).

Cours sur l'hypertension Artérielle (physiologie des grands syndromes).

Département de Physiologie Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes Service d'Exploration et Médecine Vasculaire. CHU de Nîmes : 1-7.

RABARIJAONA L. M. P. H., RAKOTOMALALA D. P., RAKOTONIRINA El-C. J., RAKOTOARIMANANA S., RANDRIANASOLO O. (2009).

Prévalence et sévérité de l'hypertension artérielle de l'adulte en milieu urbain à Antananarivo.

Revue d'anesthésie-réanimation et de médecine d'urgence. **1** (4) : 25-26.

RASETARINERA RABARISOA O., RATOVOSON R., ANDRIANANTENAINA I., ROGIER C., PIOLA P., PACAUD P. (2014).

L'hypertension artérielle chez les adultes en milieu rural à Moramanga, Madagascar.

Rev. Méd. Madagascar. **4** (1) : 389 - 422.

RAZAFINDRATSIMA N., RAKOTOMANANA F., BARDON R.,

RATSIMANDRESY R., ANDRIANASOLO F., HENRI CHARLE F., RABEARISOA

V., RABEMANANJARA I., RAKOTOBÉ M., RAKOTONJOHARY C.,

RASOLONJATOVO H., RABEJOHARY H., RABEMIHAJA H. (1997).

L'état de santé de la population et la demande de soins dans l'agglomération d'Antananarivo.

INSTAT projet « Madio SET97 » : 8 - 9.

ROSKIEWICZ F., ANDRIAMANANA I., GRAS-CHAMPELV., ANDREJAK M., MASSY Z. A. (2007).

Angio-oedèmes iatrogènes : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans).

Néphrologie and Thérapeutique, **3** : 89 - 95.

SANOGO R., HALIMATOU K. A., OUASSA D., DRISSA D. (2009).

Activité diurétique et salidiurétique d'une recette utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Rev. Méd. Mali. **25** (4) : 1 - 6.

SENNEQUIER N., GOFF S. V. (1998).

Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO): mécanisme, régulation et contrôle.

Rev. Méd. Sci., **14**: 1185 - 1195.

WAINSTEN J.P., MAYNART J.I., CARON A., ALVADO L., CHASPOUL E., SAVAGE C., SENECHAL S., GENSOLEN-BLOCH J., CALDERON O., LAPORTE V., PERRIN V., REVEILLON M.A., CHANTAL P., BIAUJEAUD M., GOLDSZAL H., BOTREL A., BOUCHER S., CAZABET P., MALJAEI S., NIMMO C. (2009).

Le Larousse Médicale.

Ed. Piotello. Italy : 466 - 467.

YAYA S. H., KENGNE A. P. (2014).

L'hypertension artérielle en Afrique : présent et nouvelles perspectives.

Le défi de la prévention des maladies cardiovasculaire et ses perspectives en Afrique :

Ed. Africa Population and Healt Rescearch Center. (Nairobi) KENYA :1 - 13.

ZAHOUI O. S., NENE-BI S. A., SORO T. Y., TRAORE F. (2010).

Etude des effets pharmacologiques de l'extrait aqueux de *Héliotropium indicum* Linn (BORAGINACEAE) sur le cœur isolé de rat et aorte isolée de cobaye.

Int. J. Biol. Chem. Sci., **4** (5): 1610 - 1620.

WEBOGRAPHIE.

CAMBOU J. P., (2010)

Epidémiologie cardiovasculaire : quoi de neuf ?

<http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/0336.pdf> Consulté

le 15/12/16

RANDRIAMASY A. M., (2013).

Les plantes malagasy à vertus thérapeutique.

<https://scribium.com/manoela-azaria-randriamasy/a/plantes-medicinales-vs-medicaments/>* Consulté le 23/02/16

TEDGUI A., POMPIDOU G., (2014)

Hypertension artérielle

www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hypertension-arterielle : 1-5 Consulté le 05/08/15

« ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE DE L'EXTRAIT MBH 002 CHEZ LES RATS »

Auteur : RAKOTOFINA

Haja Mamison Edouard

Année : 2016

Adresse : 05 rue Andriba III F₉₅ Mahamasina

Encadreur : RANDIMBIVOLOLONA

Fanatenanirainy

Laboratoire : Laboratoire de Pharmacologie

Générale et de Pharmacocinétique et de

Cosmétologie

B.P : 8357

E-mail : frandimbi@gmail.com

RESUME

Cette étude a eu pour objectif d'évaluer l'activité antihypertensive de l'extrait « MBH 002 » chez les rats rendus hypertendus par un régime hypersodé. Des tests *in vivo* ont été réalisés pour étudier ses effets hypotensifs et diurétiques. L'aorte isolé de lapin a été utilisé pour les tests *in vitro* afin d'étudier ses effets sur le vaisseau. A l'arrêt du régime hypersodé la PAS des rats est de $195 \pm 5,77$ mm Hg. La pression artérielle respectives des lots traités avec de l'extrait « MBH 002 » par voie orale à la dose de 200 et 400 mg/kg diminue à $106,7 \pm 2,57$ mm Hg au bout de 16 jours, et de $115 \pm 1,92$ mm Hg, dans 11 jours, contre 120,33 mm Hg au 27^{ème} jour chez le lot témoin ($P < 0,05$).

« MBH 002 » possède une activité diurétique, chez les rats traités avec de l'extrait aux doses de 200 et 400 mg après une surcharge hydrique de 50ml/kg les volumes respectives d'urines émises pendant 24 heures sont de $8,83 \pm 0,44$ ml et $10,33 \pm 0,25$ ml contre $5,26 \pm 0,28$ ml chez le lot témoin ($P < 0,05$).

L'extrait élimine le Na⁺ et le K⁺ dans l'urine chez les lots traités avec l'extrait à la dose de 200 et 400 mg. La natriurie respective est de $100 \pm 1,92$ et $131,66 \pm 3,20$ mmol/L/24H contre $70 \pm 0,76$ mmol/L/24H. La kaliurie est de $155,66 \pm 2,18$ et $195,33 \pm 1,79$ mmol/L/24H chez les animaux traités avec l'extrait, contre $104,66 \pm 1,79$ mmol/L/24H.

« MBH 002 » relâche l'aorte isolé de lapin contracté avec de la phényléphrine avec une CE₅₀ = 0,256 mg/ml. Avec une incubation de 0,250 mg/ml et de 500 mg/ml de l'extrait, l'effet maximale de la phényléphrine est déprimé de 26,31 % et de 55,7 %. La CE₅₀ du phényléphrine seule, et en présence de l'extrait augmente de 4×10^{-7} M à 10^{-7} M et à 5×10^{-6} M. Les Composés phénoliques, les tanins, terpènes et anthocyanes pourraient être le responsable de l'activité antihypertensive.

Mots clés : antihypertensive, diurétique, vasodilatateur, surcharge hydrique

ABSTRACT

This study was conducted to investigate the antihypertensive activity of the extract of « MBH 002 » in rats made hypertensive by feeding them on hyper sodium diet. *In vivo* tests were carried out to evaluate the hypotensive and diuretic activities of the extract. Isolated rabbit aorta was used in *in vitro* tests to study the effect of « MBH 002 » on vessels. The blood pressure of the rats was 195 ± 5.77 mm Hg when the hyper sodium diet was stopped. The extract orally administered at dose 200 mg/kg reduced the blood pressure of the animals to 106.7 ± 2.57 mm Hg in 16 days while that of the animals which received the extract at dose 400 mg dropped to 115 ± 1.92 mm Hg in 11 days versus 120.33 mm Hg observed for the control group on the 27th day ($P < 0.05$). The oral administration of extract « MBH 002 » at doses 200 and 400 mg/kg increase the volume of the 24 hour urine of the animals overloaded with water at 50ml/kg to 8.83 ± 0.44 ml and 10.33 ± 0.25 ml respectively versus 5.26 ± 0.28 ml of the control animals ($P < 0.05$). The extract increases natriuria and kaliuria. Natriuria is 100 ± 1.92 and 131.66 ± 3.20 mmol/L/24H for the animals that received the extract at 200 and 400 mg/kg respectively versus 70 ± 0.76 mmol/L/24H for the control group ($P < 0.05$) while kaliuria is 155.66 ± 2.18 and 195.33 ± 1.79 mmol/L/24H for the treated animals versus 104.66 ± 1.79 mmol/L/24H for the control animals ($P < 0.05$). The *in vitro* tests results show the extract relaxed the isolated rabbit aorta contracted with phenylephrine with an EC₅₀ equal to 0.256 mg/ml. The maximal contraction effect of phenylephrine on the aorta is reduced to 26.31 % and 55.7 % when the aorta is pre-incubated in a bath containing 0.250 and 0.500 mg/ml of the extract. The EC₅₀ of phenylephrine is 4×10^{-7} M and the extract increases this to 10^{-7} M and 5×10^{-6} M respectively ($P < 0.05$). These results show that extract « MBH 002 » possesses an antihypertensive activity. The phenolic compounds, tannins, terpenes and anthocyanins present in the extract could be responsible for this activity.

Keywords: antihypertensive, diuretic, vasodilator, hydric overload.