



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE ANIMALE ET DE PHARMACOLOGIE

Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de
Cosmétologie

LPGPC

Mémoire pour l'obtention de
DIPLOME D'ETUDES APPROFONDIES
OPTION PHARMACOLOGIE

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE DE L'EHA-CTH CHEZ LE RAT

Présenté publiquement le 29 avril 2015 par
RAZAKAHARIVONY Rajo Tsirinantenaina

Devant les membres du jury composé de :

Président : Monsieur RANDIMBIVOLOLONA Fanantenainy	Professeur Titulaire
Rapporteur : Madame RANDRIANAVONY Patricia	Maître de Conférences
Examineur : Monsieur RAKOTOARISON Olivier	Maître de Conférences

Nom : RAZAKAHARIVONY
Prénoms : Rajo Tsirinantenaina
Adresse : Cité Universitaire Ankatso II
Bloc 49 porte 3
Téléphone : +(261) 34 01 351 98
Adresse électronique : lable2007@yahoo.fr



ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE DE L'EHA-CTH CHEZ LE RAT

Promotion : 2013-2014
Option : PHARMACOLOGIE
Rapporteur : Docteur RANDRIANAVONY Patricia
Laboratoire : Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de
Cosmétologie
B.P. : 8357
E-mail : randrianavonypatricia@yahoo.com
Faculté des sciences
Université d'Antananarivo

REMERCIEMENTS

Ce travail atteint son terme grâce à l'assistance et à la collaboration de nombreuses personnes. Je profite de cette occasion de gratitude et de reconnaissance pour remercier tous ceux qui de loin ou de près ont contribué à sa réalisation.

Je tiens à remercier très chaleureusement le Professeur RANDIMBIVOLOLONA Fanantenainirainy de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire LPGPC et qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Je vous suis particulièrement reconnaissante de m'avoir permis de travailler dans les meilleures conditions possibles. Merci pour votre soutien et vos conseils avisés.

Je veux exprimer ma reconnaissance et ma profonde gratitude à Madame le Docteur RANDRIANAVONY Patricia de m'avoir soutenue et pour son organisation tout au long de ce travail.

Mes remerciements vont également à Monsieur le Docteur RAKOTOARISON Olivier, qui m'a fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury.

Tout le corps enseignant du Département de Physiologie Animale et de Pharmacologie de la Faculté des Sciences de l'Université d'Antananarivo qui a déployé leurs efforts pour ma formation. Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements.

Toute l'équipe du LPGPC pour l'esprit de solidarité et de partage, les conseils et les discussions scientifiques agréables. Mes vifs remerciements.

A mes parents, mes sœurs, qui m'ont toujours soutenu tout au long de mes études. Merci infiniment.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	i
LISTE DES TABLEAUX	ii
LISTE DES ABREVIATIONS	iii
I- INTRODUCTION	1
II- MATERIELS ET METHODES	3
A. ETUDES PHYTOCHIMIQUES	3
1. Extraction	3
2. Criblage phytochimique	3
B. ETUDE BIOLOGIQUE	5
1. Animaux d'expérimentation.....	5
2. Etude de l'effet de l'EHA-CTH sur la pression artérielle.....	5
3. Etude de l'effet de l'EHA-CTH sur la diurèse	6
4. Etude de l'activité de l'EHA-CTH sur l'aorte isolée	6
5. Expression des résultats	8
III-RESULTATS	9
A. Rendement de l'extraction.....	9
B. Criblage phytochimique	9
C. Effet de l'EHA-CTH sur la pression artérielle	10
D. Effet de l'EHA-CTH sur la diurèse	11
E. Effet de l'EHA-CTH vis-à-vis de la phényléphrine	11
IV-DISCUSSION	13
V- CONCLUSION	15
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	16
REFERENCES WEBOGRAPHIQUES	20

LISTES DES FIGURES

- Figure 1.** Evaporateur rotatif EVAPOTEC® utilisé pour la préparation de l'extrait EHA-CTH 3
- Figure 2.** Dispositif expérimental de mesure de la pression artérielle caudale chez les rats..... 6
- Figure 3.** Dispositif expérimental pour les études in vitro d'aorte isolée de rat, sous une tension de 500 mg, dans une solution de Tyrode, à la température de 37°C, aérée. 7
- Figure 4.** Variation de la pression artérielle systolique des rats rendus hypertendus par un régime hypersodé et traités avec l'extrait EHA-CTH aux doses de 200 et 400 mg/kg par voie orale pendant 21 jours et celle des rats hypertendus témoins sans traitement, ayant reçu de l'eau distillée ($m \pm e.s.m.$; $n=3$; $p<0,05$). 10
- Figure 5.** Relâchement de l'aorte isolée de rat contractée avec 10^{-6} M de phényléphrine en présence de l'extrait EHA-CTH injecté d'une manière cumulative dans le bain ($m \pm e.s.m.$; $n=4$). 12

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Les différents tests utilisés pour le criblage phytochimique (FONG H.H.S.et coll., 1977).	4
Tableau II. Familles chimiques présentes dans EHA-CTH après extraction dans un mélange EtOH-H ₂ O (60: 40).....	9
Tableau III. Effet de l'extrait EHA-CTH 200 et 400 mg/kg par voie orale pendant 21 jours, sur la diurèse des rats rendus hypertendus après un régime alimentaire enrichi avec du NaCl ($m \pm e.s.m$; n=3; p<0,05).....	11

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

% : pourcentage

°C : degré Celsius

E_{\max} : effet maximal

esm : erreur standard à la moyenne

g : gramme

h : heure

HTA : hypertension artérielle

\bar{m} : moyenne

mg : milligramme

mg/kg : milligramme par kilogramme

mg/ml : milligramme par millilitre

ml/kg : millilitre par kilogramme

M : concentration molaire

mM : millimolaire

mm Hg : millimètre de mercure

n : nombre d'animaux utilisés

N.S : non significative

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : pression artérielle

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION

L'hypertension artérielle est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires. Elle est devenue un problème de santé publique mondiale (WHO/IHS, 2003). Elle affecte 26 % de la population adulte dans le monde entier, ce taux est prévu à augmenter à 29 % en 2025 sur une population de 1,56 milliards de personnes (APEMA R. et coll., 2011). Selon l'approche STEPS de l'OMS, l'HTA est la septième cause de mortalité hospitalière en 2004 à Madagascar et sa prévalence est de 35,8 % (MINSAN, 2005).

L'HTA est une élévation permanente de la pression artérielle (POSTEL-VINAY N. et BOBRIE G. 2012), avec une valeur de la pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg (BENTOUNES A. et SAFAR M., 2011). Elle dépend du débit cardiaque, de la volémie et de la résistance vasculaire périphérique (VAUBOURDOLLE M., 2007). L'augmentation de l'un de ces facteurs conduit à l'HTA. Les molécules qui agissent sur ces composants sont capables de maintenir la PA à la normale (PAGE C.P. et coll., 1997).

Les antihypertenseurs sont des médicaments qui ramènent à la normale la pression artérielle élevée. Ils sont classés selon leurs mécanismes d'action : diurétiques, vasodilatateurs, antihypertenseur central ou cardiaque (COHEN Y. et JACQUOT C., 2008).

En plus du traitement de l'hypertension par la médecine "moderne", la médecine alternative est aussi utilisée pour traiter ce genre de maladie. Dans cette catégorie, les plantes médicinales occupent une place importante pour la population Malagasy, aussi bien en milieu urbain qu'en milieu rural (MINSAN, 2012).

Beaucoup des gens ont encore recours à des remèdes traditionnels pour traiter l'hypertension, du fait du coût élevé des médicaments (ADOMOU A.C. et coll., 2012). En médecine traditionnelle, plusieurs plantes sont utilisées pour la traiter : *Cajanus indicus* (Amberivaty, Ambatry) (RABESA Z.A. et coll., 1986), *Passiflora incarnata* (Garanadrelina), *Viscum sp.* (Ramitambina), *Noronhia sp.* (Andriatsilaity), *Catharanthus roseus* (Felatanamamba, trongatse), *Catharanthus lanceus* (Vonenina), *Rauwolfia media* (Antalihazo, Mafaikopaka) (BOITEAU P., 1986), *Cassia alata* (Katirepengla) (RAKOTOBE E.A. et coll., 1993).

D'après les résultats de nos enquêtes, menées auprès de la population d'Antsirabe, une tisane obtenue par décoction de la partie aérienne de la plante codée CTH est utilisée pour traiter les

maux de tête, le vertige. Ces signes nous ont incités à émettre l'hypothèse que cette plante pourrait avoir une propriété antihypertensive.

Afin d'étudier l'effet de l'extrait EHA-CTH, nous avons utilisé des modèles *in vivo* chez le rat et *in vitro* sur aorte isolée.

MATERIELS ET METHODES

II-MATERIELS ET METHODES

A. ETUDE PHYTOCHIMIQUE

1. Extraction

Les feuilles de la plante EHA-CTH ont été récoltées à Antsirabe le mois d'août 2013. Après séchage à l'ombre à la température ambiante, les feuilles ont été broyées. Cinq cent grammes de la poudre ainsi obtenue ont été macérés à froid dans un mélange éthanol/eau (60 : 40) pendant 7 jours. Le macérât a été filtré sur du papier Wattman, et le filtrat a été évaporé à sec sous vide à 80 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif (EVAPOTEC®) (figure 1).

L'extrait ainsi obtenu a été pesé pour calculer le rendement de l'extraction (TIRICHINE H.S., 2010).

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{\text{poids de l'extrait obtenu}}{\text{poids de la poudre végétale}} \times 100$$



Figure 1. Evaporateur rotatif EVAPOTEC® utilisé pour la préparation de l'extrait EHA-CTH

2. Criblage phytochimique

L'extrait hydroalcoolique a été analysé d'une manière qualitative pour mettre en évidence les différentes familles chimiques qu'il contient selon la méthode décrite par FONG H.H.S. et ses collaborateurs (1977). L'analyse est basée sur des réactions de coloration et de précipitation spécifique (tableau I).

Tableau I. Les différents tests utilisés pour le criblage phytochimique (FONG H.H.S.et coll., 1977).

FAMILLES CHIMIQUES	TESTS	REACTIFS	REACTIONS POSITIVES
ALCALOÏDES		-WAGNER -MAYER -DRAGENDORFF	Précipité
FLAVONOÏDES ET LEUCOANTHOCYANES	WIL STATER BATH SMITH	HCl concentré+tournures de magnésium Hcl concentré : -à chaud -à froid	Coloration rouge : flavones Coloration rouge à pourpre : flavonols Coloration rouge violacé : flavanones et flavonols Coloration rouge violacé : leucoanthocyanes Coloration rouge : anthocyanes
TANINS ET POLYPHENOLS		-Gélatine à 1% -Gélatine salée -FeCl ₂ 10% dans du méthanol	Apparition de précipité : polyphénols Apparition du précipité : tanins Coloration bleu vert : Tanins condensés Coloration noire bleuâtre Tanins hydrolysables
QUINONES		NH ₄ OH	Coloration rouge violacé
COUMARINES		NaOH	Fluorescence à UV
STEROÏDES ET TERPENOÏDES	LIEBERMANN BUCHARD	Anhydre acétique + H ₂ SO ₄ concentré	Coloration rouge pourpre triterpénoïdes Coloration violette ou bleu vert : stéroïdes
	SALKOWSKI	H ₂ SO ₄ concentré	Anneau de séparation rouge : stérols insaturés
	BADJET-KEDDE	Acide picrique	Coloration rouge : stéroïdes lactoniques
	KELLERKILLIANI	FeCl ₂ 10% + acide acétique glacial	Anneau de séparation rouge pourpre : désoxy-2-sucre
SAPONINES		HCl + agitation	Mousse persistante : saponines
POLYSACCHARIDES		+ 3 V d'EtOH	Précipité

B. ETUDES BIOLOGIQUES

1. Animaux d'expérimentation

Des rats mâles de souche WISTAR pesant entre 250 et 270 g, âgés de 6 à 7 semaines ont été utilisés pour évaluer l'effet de l'extrait sur la pression artérielle. Ils ont été élevés à l'animalerie de LPGPC à la température ambiante, avec un cycle de 12h de lumière et 12h d'obscurité. Ils ont été nourris avec de la provende LFL 14/20 et ont eu accès libre à l'eau.

2. Etude de l'effet de l'EHA-CTH sur la pression artérielle

L'hypertension artérielle a été provoquée chez les rats avec un régime hypersodé constitué de 8 g de NaCl dans 100 g de provende pendant 4 semaines et ont eu libre accès à l'eau. Au bout de 4 semaines, le régime a été arrêté (SIMCHON S et coll., 1989).

L'EHA-CTH a été évalué chez les rats en l'administrant par voie orale une fois par jour, à la même heure.

Les rats ont été répartis en trois lots de trois rats : un lot témoin, 2 lots traités avec l'extrait. L'extrait a été dissout dans de l'eau distillée. Le lot témoin a reçu 10 ml/kg d'eau distillée ; les 2 autres lots ont reçu l'extrait à la dose de 200 ou 400 mg/kg. Les doses ont été administrées dans un volume de 10 ml/kg (MAGHRANI M. et coll., 2005), tous les matins à la même heure pendant 21 jours. Leur pression artérielle a été mesurée 1h après l'administration de l'extrait (ZHAO W. et coll., 2013).

La pression artérielle des rats a été mesurée au niveau de sa queue à l'aide d'un sphygmomanomètre avec un embout gonflable (LEHOUX S., 1996). Pour réduire les variations spontanées de la pression artérielle, les rats ont été placés dans un endroit calme dans une cage de contention (figure 2).



Figure 2. Dispositif expérimental de mesure de la pression artérielle caudale chez les rats.

3. Etude de l'effet de l'EHA-CTH sur la diurèse

L'effet de l'extrait a été évalué chez les rats, rendus hypertendus expérimentalement, en mesurant leur diurèse. Les rats ont été répartis en 3 lots de 3 rats : le lot témoin a reçu de l'eau distillée, et les 2 autres lots ont été traités respectivement avec l'extrait administré par voie orale, aux doses de 200 ou 400 mg/kg dans un volume de 10 ml/kg (AZIZANN et coll., 2012), tous les matins à la même heure pendant 21 jours. Puis ils ont été placés individuellement dans une cage à métabolisme pour récolter leurs urines (ZEGGWAGH N.A. et coll., 2007).

4. Etude de l'activité de l'EHA-CTH sur aorte isolé.

Pour évaluer l'effet de l'extrait sur les vaisseaux, l'aorte isolée des rats a été contractée avec de la phényléphrine.

Des rats mâles de souche Wistar âgés de 12 semaines et pesant entre 250 et 270 g ont été utilisés. Après euthanasie, leur cage thoracique a été ouverte, puis l'aorte thoracique a été prélevée et placée dans une boîte de Pétri contenant une solution de Tyrode barbotée avec de l'air. L'aorte a été ensuite débarrassée des tissus adipeux et conjonctifs, et coupée en anneaux de 3mm (KANE M. O. et coll., 2009). Ensuite, l'anneau a été fixé dans une cuve à organe isolé de 3 ml contenant du Tyrode à la température de 37 °C. Puis elle a été reliée à un capteur isométrique (Harvard) sous une tension de 500 mg. Le bain a été aéré avec de l'air et sa température a été maintenue à 37 °C. (figure 3).

La solution de Tyrode contient en mM: NaCl=58,3; KCl=4; CaCl₂·2H₂O=2; MgCl₂·6H₂O=1,05; NaH₂PO₄·H₂O=0,42; NaHCO₃=10; glucose=5,6; eau distillée : 1litre (FERREIRA-FILHO E .S. et coll. 2013).

La préparation a été laissée s'équilibrer pendant 45 minutes (DAMIANI C. et coll., 2003). Durant cette période, le bain a été changé toutes les 15 minutes. Après cette période, l'aorte a été contractée avec de la phényléphrine à la concentration finale de 10⁻⁶ M (RODRIGUEZ-RODRIGUEZR. et coll., 2004). Au plateau de la contraction, l'extrait a été ajouté dans le bain d'une manière cumulative pour obtenir des concentrations finales allant de 2,5 à 20 mg/ml.

La contraction obtenue avec la phényléphrine a été considérée comme l'E_{max} (100 %). La variation du relâchement de l'aorte isolée a été reportée sur une échelle semi-logarithmique.

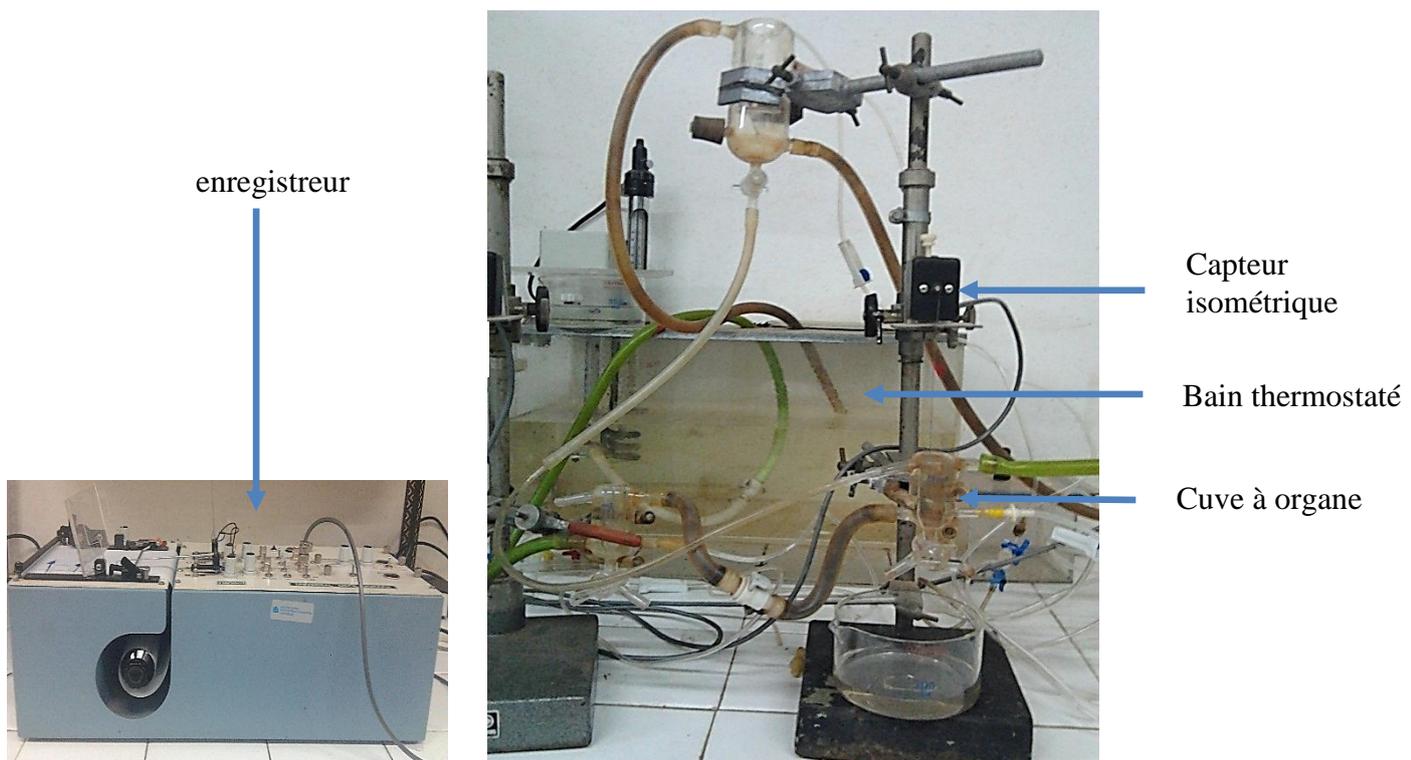


Figure 3. Dispositif expérimental pour les études in vitro d'aorte isolée de rat, sous une tension de 500 mg, dans une solution de Tyrode, à la température de 37°C, aérée.

5. Expression des résultats

Les valeurs obtenues ont été exprimées sous forme de moyenne \pm e.s.m. des valeurs obtenues avec n tests. Les moyennes ont été comparées entre elles en utilisant le test "t" de Student. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

RESULTATS

III- RESULTATS

A. Rendement de l'extraction

Après une extraction, les 500 g de poudre de la plante donnent 68 g d'extrait sec soit un rendement de 13,6 %.

B. Criblage phytochimique

Le criblage phytochimique de l'EHA-CTH met en évidence une forte teneur en flavanones et leucoanthocyanes; une teneur moyenne en tanins catéchiques, saponines, anthocyanes, polysaccharides, désoxy-2-sucres et en polyphénols et enfin une faible teneur en flavones, flavonols, stéroïdes lactoniques, stérols, triterpénoïdes, alcaloïdes et coumarines (tableau II).

Tableau II. Familles chimiques présentes dans EHA-CTH après extraction dans un mélange EtOH-H₂O (60: 40).

FAMILLES CHIMIQUES	TENEUR
Flavanones	+++
Leucoanthocyanes	+++
Tanins catéchiques	++
Saponines	++
Anthocyanes	++
Polysaccharides	++
Désoxy-2-sucres	++
Polyphénols	++
Alcaloïdes	+
Coumarines	+
Flavones	-
Flavonols	-
Stéroïdes lactoniques : glycosides cardiotoniques	-
Stérols	-
Triterpénoïdes	-

+++ : forte teneur ; ++ : teneur moyenne ; + : faible teneur ; - : absence

C. Effet de EHA-CTH sur la pression artérielle

Après le régime hypersodé de 4 semaines, les rats sont devenus hypertendus avec une pression artérielle moyenne de $221,78 \pm 1,28$ mm Hg.

Durant la période de l'étude de 21 jours, la pression artérielle des rats témoins non traités reste constante.

Par contre, après 7 jours de traitements journaliers avec l'extrait EHA-CTH, celle des lots traités avec l'extrait à la dose de 200 ou 400 mg/kg diminue par rapport au lot témoin ($p < 0,05$). Elle est respectivement égale à $177 \pm 2,31$ mm Hg et 181 mm Hg (N.S)

Après 21 jours de traitements la pression artérielle des animaux traités avec l'extrait à la dose de 200 ou 400 mg/kg est égale à $113,67 \pm 5,46$ mm Hg et $100,67 \pm 0,33$ mm Hg (figure 4).

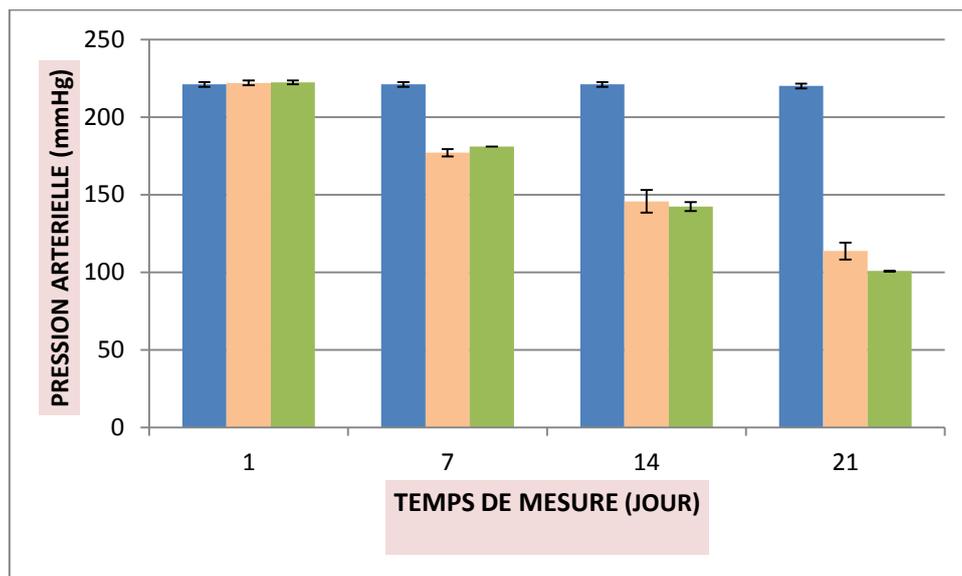


Figure 4. Variation de la pression artérielle systolique des rats rendus hypertendus par un régime hypersodé et traités avec l'extrait EHA-CTH aux doses de 200 (■) et 400 (■) mg/kg par voie orale pendant 21 jours et celle des rats hypertendus témoins sans traitement, ayant reçu de l'eau distillée (■) ($\bar{m} \pm e.s.m.$; $n=3$; $p < 0,05$).

D. Effet d'EHA-CTH sur la diurèse.

L'activité diurétique de l'extrait a été évaluée chez les rats rendus hypertendus. Les résultats montrent que la diurèse des rats traités avec l'extrait EHA-CTH aux doses de 200 et 400 mg/kg ne change pas la diurèse par rapport à celle des animaux du lot témoin ($p > 0,05$) (tableau III).

Tableau III. Effet de l'extrait EHA-CTH 200 et 400 mg/kg par voie orale pendant 21 jours, sur la diurèse des rats rendus hypertendus après un régime alimentaire enrichi avec du NaCl ($\bar{m} \pm e.s.m$; $n=3$; $p < 0,05$).

Lots	EHA-CTH (mg/kg)	Volume urine émise (ml)
Témoin	0	15, 24 \pm 0, 65
Lot 1	200	15, 17 \pm 0, 48 (N.S)
Lot 2	400	14, 72 \pm 0, 76 (N.S)

E. Effet de l'extrait EHA-CTH vis-à-vis de la phényléphrine

L'effet de l'extrait EHA-CTH vis-à-vis de la phényléphrine a été évalué sur l'aorte isolée de rat contractée avec de la phényléphrine à la concentration dans le bain de 10^{-6} M.

L'addition de l'extrait EHA-CTH aux concentrations croissantes allant de 2,5 à 20 mg/ml dans le bain diminue cette contraction (Figure 5). La concentration provoquant 50 % de relâchement est égale à 3 mg/ml.

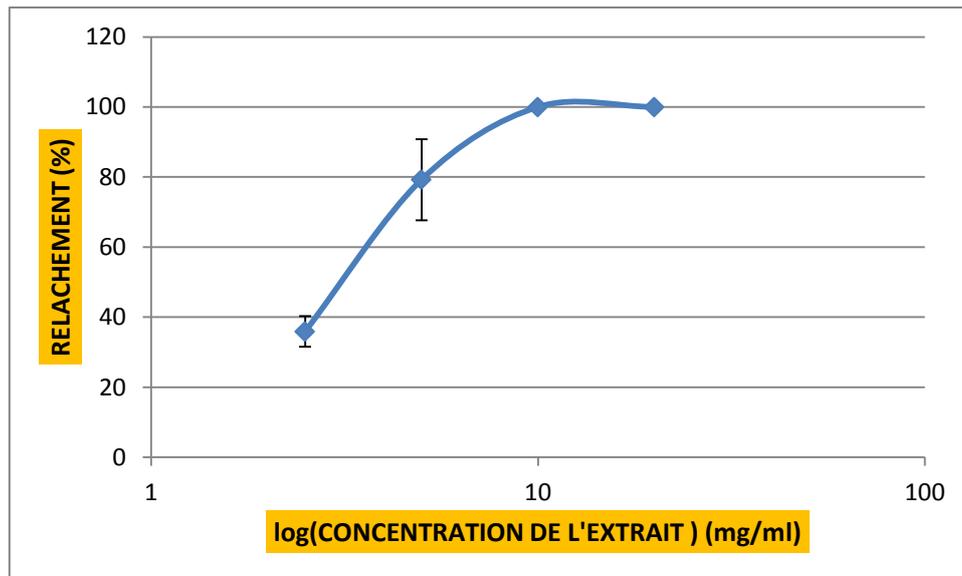


Figure 5. Relâchement de l'aorte isolée de rat contractée avec 10^{-6} M de phényléphrine en présence de l'extrait EHA-CTH injecté d'une manière cumulative dans le bain ($\bar{m} \pm$ e.s.m.; n=4).

DISCUSSIONS

IV- DISCUSSIONS

Cette étude avait pour objectif d'étudier l'activité de l'extrait de la plante EHA-CTH *in vivo* chez des rats rendus hypertendus par un régime hypersodé et par une étude *in vitro* sur aorte isolée de rat.

Ce régime a rendu les rats hypertendus ce qui est similaire aux résultats que BATTARBEE H.D. et ses collaborateurs ont obtenu avec la même expérience (1983).

Par ailleurs, ce régime hypersodé augmente la concentration extracellulaire en sodium qui augmente la rigidité des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (FELS J. et coll., 2010).

Au cours de nos études, l'administration de l'extrait EHA-CTH pendant 21 jours par voie orale chez ces rats rendus hypertendus expérimentalement a abaissé cette hypertension. Cependant, cette diminution est identique aux deux doses administrées. Une explication pourrait être avancée que la dose de l'extrait que nous avons utilisée agisse à une dose faible et qu'aux doses utilisées dans cette étude, l'effet maximal est déjà atteint, en saturant tous les récepteurs (THOMPSON E. B., 1991 ; DENNY A. et coll., 2014).

Comme les diurétiques sont indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, l'effet de l'extrait sur la diurèse a été étudié. En effet, les diurétiques diminuent la pression artérielle surtout en début de traitement (FREIS E.D. et coll., 1958). Or nos résultats montrent que l'extrait ne possède aucun effet diurétique. Ce qui suggère qu'aucune molécule contenue dans cet extrait ne possède une activité diurétique.

Par contre, l'étude *in vitro* effectuée sur l'aorte isolée de rat a montré que l'extrait relâche le vaisseau contracté par la phényléphrine. Ceci indique que l'extrait EHA-CTH agit au niveau des vaisseaux chez les rats traités avec l'extrait EHA-CTH.

Comme l'extrait EHA-CTH contient des flavonoïdes, des alcaloïdes, des saponines et des tanins, on peut émettre l'hypothèse que son activité diminuant la pression artérielle serait due à un ou plusieurs composés de ces familles chimiques comme celle rapportée par BOPDA O.S.M. et ses collaborateurs (2014) sur le *Kalanchoe pinnata*. Par ailleurs, GUERERO M.F. et ses collaborateurs (2002) ont démontré que les flavonoïdes contenus dans le *Croton schiedeanus* exercent un effet vasorelaxant sur l'aorte contractée à la phényléphrine. Or l'extrait EHA-CTH en contient. On peut donc avancer que les flavonoïdes contenus dans son extrait pourraient être actives comme vasodilatateurs.

Par ailleurs d'autres composés comme les alcaloïdes et les saponines ont été rapportés comme étant des molécules vasorelaxantes comme c'est le cas des alcaloïdes du *Solanum paludosum* (MONTEIRO F.S. et coll., 2012) et les saponines de *Anogeissus leiocarpus* (OUEDRAOGO S. et coll., 2008).

Or l'extrait EHA-CTH contient ces familles chimiques. Par analogie, on peut avancer qu'un ou plusieurs composés de ces familles soient responsables de son activité hypotensive. Comme notre hypothèse de départ a été de déterminer à quel système l'extrait EHA-CTH agirait, nos résultats ont démontré qu'il agit au niveau vasculaire. Par contre, un isolement bioguidé de la molécule active est nécessaire pour en étudier les mécanismes d'action.

CONCLUSION

V- CONCLUSION

Les résultats que nous avons obtenus montrent que l'extrait EHA-CTH agit sur l'hypertension artérielle expérimentale chez les rats, en relâchant les vaisseaux. Cette activité vasorelaxante pourrait être provoquée par l'une ou l'autre des familles chimiques contenues dans l'extrait à savoir les flavonoïdes ou les alcaloïdes ou les saponines.

Par contre, il ne possède pas une activité diurétique.

Pour déterminer les mécanismes d'action exacte au niveau des vaisseaux, une séparation et purification de la molécule active serait à entreprendre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ADOMOU A.C., YEDOMONHAN H., DJOSSA B., LEGBA S. I., OUMOROU M., AKOEGNINO A. (2012).

Etude Ethnobotanique des plantes médicinales vendues dans le marché d'Abomey-Calavi au Bénin.

Int. J. Biol. Chem. Sci., **6**(2): 745-772.

AZIZAN N.A., AHMAD R., MOHAMED K., AHMAD M.Z., ASMAWI Z., (2012).

The *in vivo* antihypertensive effects of standardized methanol extracts of *Orthosiphon stamineus* on spontaneous hypertensive rats: A preliminary study.

Afr. J. Pharm. Pharmacol., **6**(6): 376-379.

BATTARBEE H.D., DAILEY J.W., MENEELY G.R. (1983).

Dietary sodium and potassium-induced transient changes in blood pressure and catecholamine excretion in the Sprague-Dawley rat.

J. Am. Heart Assoc., **5**(3): 336-345.

BENTOUNES A., SAFAR M. (2011).

L'hypertension artérielle : pratique clinique.

Ed. Elsevier Masson SAS, Paris, p.1.

BOITEAU P. (1986).

Médecine traditionnelle et pharmacopée : précis de matière médicale malgache.

Ed. Augustin, France, p.38.

BOPDA O.S.M., LONGO F., BELLA T.N., EDZAH P.M.O., TAÏWE G.S., BILANDA D.C., TOM E.N.L., KAMTCHOUING P., DIMO T. (2014).

Antihypertensive activities of the aqueous extract of *Kalanchoe pinnata* (CRASSULACEAE) in high salt-loaded rats.

J. Ethnopharmacol., **153**: 400-407.

COHEN Y., JACQUOT C. (2008).

Pharmacologie. Antihypertenseurs.

Ed. Elsevier Masson, Paris, (6), chap. 27, p.257.

DAMIANI C.E.N., ROSSONI L.V., VASSALLO D.V. (2003).

Vasorelaxant effects of eugenol on rat thoracic aorta.

Vasc. Pharmacol. **40**: 59-66.

DENNY A., AMINAH D., URIP H. (2014).

Antihypertensive Effect of Ethanol Extract of *Solanum sanitwongsei* Craib. Fruit in Hypertensive Wistar Rats.

Int. J. Chem. Tech. Res., **6**(11): 4832-4835.

FELS J., OBERLEITHNER H., KUSCHE-VIHROG K. (2010).

Ménage à trois : Aldosterone, sodium and nitric oxide in vascular endothelium.

Biochim. Biophys. Acta, **1802**: 1193-1202.

FERREIRA-FILHO E.S., ARCANJO D.D.R., MOURA L.H.P., COURA DA SILVA-FILHO J., PAULINO E.T., RIBEIRO E.A.N., CHAVES M.H., OLIVEIRA R.C.M., PEREIRA DE OLIVEIRA A. (2013).

Antihypertensive and vasorelaxant effects of ethanol extract of stem barks from *Zanthoxylum rhoifolium* Lam. in rats.

Indian J. Exp. Biol., **51**: 661-669.

FONG H.H.S., TIN-WA M., FARNSWORTH N.R. (1977).

Phytochemical Screening.

College of Pharmacy, University of Illinois, Chicago, 6-7.

FREIS E.D., WANKO A., WILSON I.M., PARRISH A.E. (1958).

Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril): its use alone and combined with other antihypertensive agents.

J. Am. Med. Assoc. **166**(2): 137-140.

GUERRERO M.F., PUEBLA P., CARRO'N R., MARTIN M.L., ARTEAGA L., SAN ROMAN L. (2002).

Assessment of the antihypertensive and vasodilator effects of ethanolic extracts of some Colombian medicinal plants.

J. Ethnopharmacol., **80**: 37-42.

KANE M.O., SAAR M., GUEYE P.M., NDIAYE C.A.B., DIAW M., BA A., SAR F.B., SALL/DIALLO A. (2009).

Effets relaxants vasculaires d'un extrait hydroalcoolique d'écorce de *Parkia biglobosa* (MIMOSACEAE).

Science Lib., **2**(090901), p.2.

LEHOUX S. (1996).

Régulation de la perméabilité capillaire : mécanismes impliqués et effets de divers antihypertenseurs chez le rat normotendu et spontanément hypertendu.

Thèse présentée à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.), Université de Sherbrooke, p.39.

MAGHRANI M., ZEGGWAGH N.A., MICHEL J.B., EDDOUKS M. (2005).

Antihypertensive effect of *Lepidium sativum* L. in spontaneously hypertensive rats.

J. Ethnopharmacol., **100**: 193-197.

MONTEIRO F.S., SILVA A.C.L., MARTINS I.R.R., CORREIA A.C.C., BASILIO I.J.L.D., AGRA M.F., BHATTACHARYYA J., SILVA B.A. (2012).

Vasorelaxant action of the total alkaloid fraction obtained from *Solanum paludosum* Moric. (SOLANACEAE) involves NO/ cGMP/ PKG pathway and potassium channels.

J. Ethnopharmacol., **141**: 895-900.

PAGE C.P., CURTIS M.J., SUTTER M.C., WALKER M.J., HOFFMAN B.B. (1999).

Pharmacologie intégrée. Médicaments et système cardiovasculaire.

Ed. De Boeck Université, Paris, chap. 8, p.178.

POSTEL-VINAY N., BOBRIE G. (2012).

L'hypertension artérielle: Ce qu'il faut savoir pour la surveiller et la traiter.
Ed. Odile Jacob, Paris, p.15.

RABESA Z.A., RANDRIANASOLO S, RASOLOMANANA C.J.C., RANDRIAMIZANA J.P. (1986).

Pharmacopée de l'Alaoatra.
Ed. Fanantenana, Antananarivo.

RAKOTOBE E.A., RASOLOMANANA C.J.C., RANDRIANASOLO S.S. (1993).

Pharmacopées de l'Ambongo et du Boina.
Ed. CIDST, Antananarivo, p.136.

RODRIGUEZ-RODRIGUEZ R., HERRERA M. D., PERONA J. S., RUIZ-GUTIERREZ V. (2004).

Potential vasorelaxant effects of oleanolic acid and erythrodiol, two triterpenoids contained in 'orujo' olive oil, on rat aorta.
Br. J. Nutr., **92**: 635-642.

SIMCHON S., MANGER W.M., CARLIN R.D., PEETERS L.L., RODRIGUEZ J., BATISTA D., BROWN T., MERCHANT N.B., JAN K.M., CHIEN S. (1989).

Salt-induced hypertension in Dahl sat-sensitive rats. Hemodynamics and renal responses.
J. Am. Heart Assoc., **13**: 612-621.

THOMPSON E.B.

Drug Bioscreening, Drug Evaluation, Techniques in Pharmacology.
VCH Publ. New York, 93-109.

TIRICHINE H.S. (2010).

Etude ethnobotanique, activité antioxydante et analyse phytochimique de quelques cultivars de palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) du Sud-Est algérien.
Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme de Magister en Biologie, Université d'Oran, p.35.

VAUBBOURDOLLE M. (2007).

Médicaments. Physiologie-Pharmacologie.
Ed. Wolters Kluwer, Paris, **4**(3): chap. 1, 36; 43.

WHO, IHSWG, (2003).

2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension.
J. Hypertens., **21**: 1983-1992.

ZEGGWAHG N.A., MOHAMED E., JEAN BAPTISTE M., THIERRY S., LHOUSSAIN H. (2007).

Cardiovascular effect of *Capparis spinosa* aqueous extract. Part III: antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats.
Am. J. Pharmacol. Toxicol., **2**(3): 111-115.

ZHAO W., YU J., SU Q., LIANG J., ZHAO L., ZHANG Y., SUN W. (2013).
Antihypertensive effects of extract from *Picrasma quassiodes* (D. Don) Benn. in
spontaneously hypertensive rats.
J. Ethnopharmacol., **145**: 187-192.

REFERENCES WEBOGRAPHIQUES

APEMA ROGER, MOZOULOUA D., KOSH-KOMBA E., NGOULE Y. (2011).

Les plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle par les tradipraticiens à Bangui.

www.gfmer.ch

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE (2012).

Draft 0 de la politique nationale de la médecine traditionnelle à Madagascar.

www.sante.gov.mg

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE (2005).

Guide de prévention primaire des facteurs de risque des maladies chroniques non transmissibles.

www.iccp-portal.org

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE DE L'EHA-CTH CHEZ LE RAT

Auteur : RAZAKAHARIVONY Rajo
Tsirinantenaina

Année : 2013-2014

Adresse : Cité Universitaire Ankatso II
Bloc 49/porte 3

Contact : 034 01 351 98

Email : lable2007@yahoo.fr

Encadreur : Docteur
RANDRIANAVONY Patricia

Laboratoire : Laboratoire de
Pharmacologie Générale, de
Pharmacocinétique et de Cosmétologie

BP : 8357

Email :

randrianavonypatricia@yahoo.com

Département de Physiologie Animale et
de Pharmacologie

Faculté des Sciences

Université d'Antananarivo

RESUME

Cette étude avait pour objectif d'étudier l'activité antihypertensive de l'extrait EHA-CTH chez les rats rendus hypertendus par un régime hypersodé. Cette activité a été étudiée *in vivo*, et *in vitro* sur aorte isolée de rat contractée avec la phényléphrine. Les résultats montrent que l'extrait EHA-CTH diminue la pression artérielle systolique de $220, 75 \pm 1,53$ mm Hg chez les témoins à $161,58 \pm 1,11$ mm Hg chez le lot traité par 400 mg/kg. *In vitro*, l'extrait relâche le vaisseau contracté avec la phényléphrine avec une CE_{50} égale à 3 mg/ml. L'extrait ne modifie pas l'élimination urinaire. Le criblage phytochimique a révélé la présence de flavanones, leucoanthocyanes, tanins catéchiques, saponines, anthocyanes, polysaccharides, désoxy-2-sucres, polyphénols, alcaloïdes et coumarines. L'extrait possède une activité antihypertensive par un effet vasodilatateur.

Mots-clés : antihypertenseur, pression artérielle, vasodilatateur, phényléphrine.

ABSTRACT

The anti-hypertensive activity of the extract EHA-CTH was studied in rats fed on hyper-sodium diet to render them hypertensive. This activity was investigated *in vivo* and *in vitro* on isolated rat aorta that has been contracted with phenylephrine. The extract EHA-CTH, at a dose of 400 mg/kg, reduced the systolic blood pressure from $220. 75 \pm 1.53$ mm Hg (for the control group) to 161.58 ± 1.11 mm Hg (for the treated animals). The *in vitro* study showed that the extract relaxed the vessels contracted with phenylephrine with a $CE_{50} = 3$ mg/ml. The extract, however, had no effect on urine output. Phytochemical screening revealed the presence of flavanones, leucoanthocyanins, catechol tannins, saponins, anthocyanin, polysaccharides, 2-desoxy-sugar, polyphenols, alkaloids and coumarin. These results indicate the anti-hypertensive activity of the extract EHA-CTH via a vasodilator effect.

Keys words: anti-hypertensive, arterial pressure, vasodilator, phenylephrine.