

TABLE DES MATIÈRES

Tables des matières.....	i
Liste des figures.....	iii
Liste des tableaux.....	iv
Liste des abréviations et sigles.....	v
I. INTRODUCTION.....	1
II. MATERIELS ET METHODES.....	4
A. PARTIE CHIMIQUES.....	4
1. Préparation de l'extrait.....	4
2. Criblage phytochimique.....	5
B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE.....	7
1. Animaux d'expérimentation.....	7
a. Pour les tests <i>in-vivo</i>	7
b. Pour les tests <i>in-vitro</i>	7
2. Mesure de la pression artérielle.....	8
3. Provocation de l'hypertension expérimentale.....	8
4. Etude de l'effet de l'extrait RFS-07 sur l'hypertension expérimentale.....	9
5. Etude de l'effet de l'extrait RFS-07 sur la diurèse.....	9
6. Etude de l'activité vasculaire de l'extrait RFS-07.....	10
a. Préparation et montage de l'organe.....	10
b. Enregistrement des contractions.....	11
c. Etude de l'activité de l'extrait RFS-07 sur l'aorte isolée.....	12
d. Étude du mécanisme d'action de l'extrait RFS-07 sur l'aorte isolée.....	12
C. EXPRESSION ET ANALYSES DES RESULTATS.....	13
III. RESULTATS.....	14
A. PARTIE CHIMIQUE.....	14
1. Rendement de l'extraction.....	14
2. Résultats du criblage phytochimique.....	14
B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE.....	14
1. Effet du régime hypersodé sur la pression artérielle.....	14
2. Effet de l'extrait RFS-07 sur l'hypertension artérielle expérimentale.....	16

3. Effet de l'extrait RFS-07 sur la diurèse.....	17
4. Effet de l'extrait RFS-07 sur les vaisseaux.....	18
a. Effet de l'extrait RFS-07 sur l'aorte contractée avec la phényléphrine.....	18
b. Mécanisme d'action de l'extrait RFS-07 vis-à-vis de la phényléphrine.....	19
IV. DISCUSSION.....	21
V. CONCLUSION.....	23
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	24

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Distillateur utilisé pour l'évaporation de l'éthanol.....	4
Figure 2. Préparation de l'extrait RFS-07.....	5
Figure 3. Dispositif expérimental utilisé pour mesurer la pression artérielle systolique et diastolique des rats.....	8
Figure 4. Dispositif expérimental utilisé pour recueillir l'urine émise par les rats.....	10
Figure 5. Dispositif expérimental servant à étudier l'activité vasculaire de l'extrait <i>in-vitro</i>	11
Figure 6. Variation de la pression artérielle systolique (mmHg) des rats normaux et des rats rendus hypertendus pendant le régime hypersodé de 21 jours ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).....	15
Figure 7. Variation de la pression artérielle diastolique (mmHg) des rats normaux et des rats rendus hypertendus pendant le régime hypersodé de 21 jours ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).....	15
Figure 8. Variation de la pression artérielle systolique (mmHg) des rats normaux, des rats rendus hypertendus témoins et des rats rendus hypertendus traités avec l'extrait RFS - 07, administré une fois par jour par voie orale aux doses de 75, 150 et 300 mg/kg ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).....	16
Figure 9. Variation de la pression artérielle diastolique (mmHg) des rats normaux, des rats rendus hypertendus témoins et des rats rendus hypertendus traités avec l'extrait RFS - 07, administré une fois par jour par voie orale aux doses de 75, 150 et 300 mg/kg ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).....	17
Figure 10. Variation du volume urinaire de 24 heures chez les animaux du lot témoin et ceux traités avec l'extrait RFS-07 par voie orale aux doses de 75, 150 et 300 mg/kg ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).....	18
Figure 11. Variation du relâchement de l'aorte isolé de cochon d'Inde contractée avec de la phényléphrine en présence de l'extrait RFS-07 injecté dans le bain d'une manière cumulative ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).....	19
Figure 12. Variation de la contraction de l'aorte isolée provoquée par la phényléphrine injectée de manière cumulative dans le bain en absence et en présence de l'extrait aux concentrations de 0,18, 0,36 et 0,54 mg/ml ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).....	20

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Les tests utilisés pour déterminer les différentes familles chimiques présentes dans l'extrait RFS-07.....	6
Tableau II: Composition de la solution de Tyrode.....	10
Tableau III: Résultats du criblage phytochimique.....	14

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

\bar{m}	: moyenne
$\bar{\sigma}$: écart type réduit
°C	: degré Celsius
<i>al.</i>	: alius
AVC	: Accident vasculaire cérébral
Ca²⁺	: Calcium
CaCl₂	: Dichlorure de Calcium
CE₅₀	: concentration efficace 50 %
cm	: centimètre
EtOH	: Ethanol
FeCl₃	: trichlorure de fer
g	: gramme
h	: heure
H₂SO₄	: Acide Sulfurique
HCl	: Acide Chlorhydrique
HTA	: Hypertension artérielle
K⁺	: potassium
KCl	: Chlorure de potassium
LPGPC	: Laboratoire de Pharmacologie Générale de Pharmacocinétique et Cosmétologie
M	: Molaires
Mg	: Magnésium
mg/kg	: milligramme par kilogramme
MgCl₂	: Dichlorure de Magnésium
min	: minute
ml	: millilitre
ml/kg	: millilitre par kilogramme
mM	: millimole
mmHg	: millimètre de mercure
n	: effectif (nombre de souris utilisés)
Na⁺	: sodium
NaCl	: chlorure de sodium

NaHCO₃	: Carbonate de sodium
NaHPO₄	: Phosphate de sodium
NaOH	: Hydroxyde de sodium
OMS	: Organisation Mondial de la Santé
P	: seuil de signification
PA	: Pression artérielle
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAS	: Pression artérielle systolique
PHE	: phényléphrine
R	: rendement
RFS-07	: code de l'extrait
α	: alpha
β	: béta
%	: pourcent
<	: Inférieur
>	: Supérieur
±	: plus ou moins

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont responsables de 32 % de mortalité provoquée par les maladies non transmissibles dans le monde (ROTH *et al.*, 2015). Ces maladies sont généralement associées au vieillissement de la population, au stress et à l'adoption d'habitudes de vie néfastes pour la santé : tabagisme, consommation excessive d'alcool et de sel (KRZESINSKI, 2002). L'hypertension artérielle est le facteur de risque numéro un pour les maladies cardiovasculaires (ATOBA *et al.*, 2014).

Actuellement, on estime à 1 milliard le nombre de personnes souffrant d'hypertension artérielle dans le monde et ce chiffre ne cesse d'augmenter chaque année (LEBEL, 2006). En Afrique, elle touche 23% de la population (ROTH *et al.*, 2015). A Madagascar, dans la Commune Urbaine d'Antananarivo, 28,5 % de la population sont hypertendus. Les hommes étant la plus touchés que les femmes avec une prévalence de 34,5 % contre 24,1 % (RABARIJAONA *et al.*, 2009).

La pression artérielle systolique normale est de 120 mmHg et 80 mmHg pour la pression diastolique. On parle d'hypertension artérielle (HTA) lorsque la pression systolique est supérieure ou égale à 140 mmHg et 90 mmHg pour la pression diastolique (O.M.S., 2013). Selon son étiologie, l'hypertension artérielle est classée en 2 types : l'hypertension essentielle ou primaire et l'hypertension non essentielle ou secondaire. L'hypertension essentielle représente 95% des cas dont les causes restent indéterminées, et les 5% restant sont représentés par l'hypertension non essentielle ou secondaire dont les causes sont précises : insuffisance rénale, aldostéronisme, phéochromocytome (DUSTAN, 1970).

La pression artérielle (PA) est la pression hydrostatique exercée par le sang au niveau des vaisseaux sanguins. Cette PA dépend directement de deux paramètres physiologiques qui sont le débit cardiaque et la résistance vasculaire périphérique. La fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique déterminent le débit cardiaque tandis que la résistivité des vaisseaux dépend de son diamètre et de son élasticité. La stimulation des récepteurs β_1 adrénergiques au niveau du myocarde augmente la fréquence et la force de contraction cardiaque (DUSTAN, 1970). L'insuffisance rénale ou l'augmentation du taux de l'aldostérone augmente la volémie (OPARIL *et al.*, 2003 ; MA *et al.*, 2010). Par contre, l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire, la stimulation des récepteurs α_1 périphériques et ceux de l'angiotensine II ainsi que l'athérosclérose augmentent la résistance vasculaire périphérique (OPARIL *et al.*, 2003 ; BADYAL *et al.*, 2003).

La surcharge pondérale, la consommation excessive d'alcool, de tabac et de sel, la vieillesse, le manque de sommeil et le stress quotidien sont des principaux facteurs responsables de l'augmentation de la PA. L'excès d'adipocytes dérangerait le bon fonctionnement des vaisseaux. Chez l'homme, l'obésité augmenterait le risque de cardiopathie ischémique et d'AVC, tandis que chez la femme, elle augmente celle des insuffisances cardiaques et l'AVC (RAISON, 1992). La première précaution pour prévenir la survenue des maladies liées à l'hypertension artérielle est l'adoption de vie saine : exercices physiques, sans tabac et alcool, ingestion modérée de sel. Sinon, une panoplie de médicaments est disponible pour ceux qui souffrent d'une hypertension artérielle, ceux qui agissent directement au niveau du myocarde et/ou des vaisseaux comme les bêta bloquants, les bloqueurs des canaux calciques, les antagonistes des récepteurs à l'endothéline et les alpha-bloquants. Il existe ceux qui agissent au niveau des reins comme les diurétiques et ceux qui inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone. Enfin, il existe aussi les antihypertenseurs centraux et les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (MASSON, 2015).

Les β_1 -bloquants sont cardiosélectifs et antagonisent les catécholamines au niveau de leurs récepteurs β_1 , conduisant à la diminution de la fréquence et/ou de la force de contraction cardiaque comme l'Acébutolol (SECTRAL[®]) ou l'Aténolol (TENORMINE[®]) (DJELLOULI, 2013).

Les vasorelaxants sont des médicaments de première intention pour le traitement de l'HTA, comme les α_1 -bloquant sélectifs (Prazosine : MINIPRESS[®]) qui occupe le récepteur α_1 empêchant l'action vasoconstrictrice de la noradrénaline, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Irbésartan : APROVEL[®], Valsartan TAREG[®], Losartan COZAR[®]), les antagonistes des récepteurs à l'endothéline (Bosentan : TRACLEER[®], Ambrisentan : VOLIBRIS[®]) (BENKHEDDA et MERAD BOUDIA, 2001 ; MASSON, 2015).

Les diurétiques sont classés comme les meilleurs médicaments de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle en augmentant l'excrétion urinaire en sodium et en eau (CLOUTIER *et al.*, 2013). Suivant leurs sites et mécanisme d'action, il existe les diurétiques de l'Anse, comme le Furosémide (LASILIX[®]) et le Bumétanide (BURINEX[®]) qui sont de puissants diurétiques empêchant le co-transport de Sodium au niveau de la branche ascendante de l'Anse de Henlé. Ces diurétiques diminuent la volémie en éliminant l'eau, et en même temps ils diminuent la résistivité vasculaire en éliminant l'ion sodium (LECHAT, 2006).

Enfin, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone comme les bloqueurs directs de la rénine (Aliskiren : RASILEZ[®]), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Captopril : LOPRIL[®], Ramipril : TRIATEC[®]) inhibent la synthèse de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En plus, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone inhibent la synthèse de l'aldostérone, responsable de la réabsorption de l'ion sodium au niveau du tube contourné distal (LECHAT, 2006).

Mais même si la thérapeutique moderne offre une panoplie de médicaments antihypertenseurs, les plantes médicinales sont toujours utilisées. Cela pourrait être dû soit par manque de moyen pour accéder aux soins dans les centres de santé soit par tradition. De nombreuses plantes sont utilisées à des fins thérapeutiques, par exemple à Bénin (Afrique de l'Ouest), la population utilise la décoction d'écorce de *Parkia biglobosa* (LEGUMINOSEAE) ou de bulbe d'oignon ou *Alium cepa* (ALIACEAE) pour traiter l'hypertension (BIO *et al.*, 2015). A Madagascar, les feuilles de *radriaka* ou *Lantana camara* (LABIEAE), de *vonenina* ou *Catharantus roseus* (APOCYNACEAE) et de *garanadelina* ou *Passiflora lyallii* (PASSIFLORACEAE) sont utilisées sous forme de décocté pour traiter l'HTA (DEBRAY *et al.*, 1971).

Les enquêtes ethnobotaniques que nous avons menées à Ambano, Antsirabe II nous ont permis de recenser des plantes utilisées par la population locale pour traiter les vertiges et les céphalées. Parmi elles, nous en avons choisi une qui a été la plus citée par les personnes que nous avons enquêtées. Les feuilles de cette plante sont préparées sous forme de décocté. D'après nos interlocuteurs, ce décocté soulage les malaises au bout d'une journée. En se basant sur ces symptômes, nous avons émis l'hypothèse que cette plante pourrait avoir une activité hypotensive. Des tests *in-vivo* chez le rat rendu hypertendu expérimentalement ont été effectués pour étudier cette activité, et des tests *in-vitro* sur l'aorte isolée de cochon d'Inde ont été effectués afin d'élucider son mécanisme d'action.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. PARTIE CHIMIQUE

1. Préparation de l'extrait

Les feuilles de la plante ont été récoltées au mois de septembre 2017 dans le *Fokontany* d'Ambano, commune rurale d'Antsirabe II. Ces feuilles ont ensuite été séchées dans un endroit sec, aéré, à l'ombre et à la température ambiante, pendant 10 jours.

Le matériel végétal sec a été broyé à l'aide d'un broyeur à marteau électrique (BROOK CROMPTON, série 2000) au Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie (LPGPC) – Faculté des Sciences – Université d'Antananarivo. Deux cent gramme de la poudre obtenue ont été macérés dans un mélange de solvant composé d'éthanol-eau (60 : 40) à la température ambiante, pendant 72 heures. Pendant cette période, le mélange a été agité tous les jours à la même heure pendant 10 minutes. Après 72 heures de macération, le macérât obtenu a été filtré sur du coton hydrophile. Le filtrat a été recueilli dans un ballon et évaporé à l'aide d'un distillateur (Figure 1) à la température de 80°C, puis au bain marie à la température de 100° C. L'extrait sec ainsi obtenu a été codé RFS-07 (Figure 2) et pesé afin de calculer le rendement selon la formule :

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{\text{Masse de l'extrait (g)}^\circ}{\text{Masse de la poudre de plante (g)}} \times 100$$

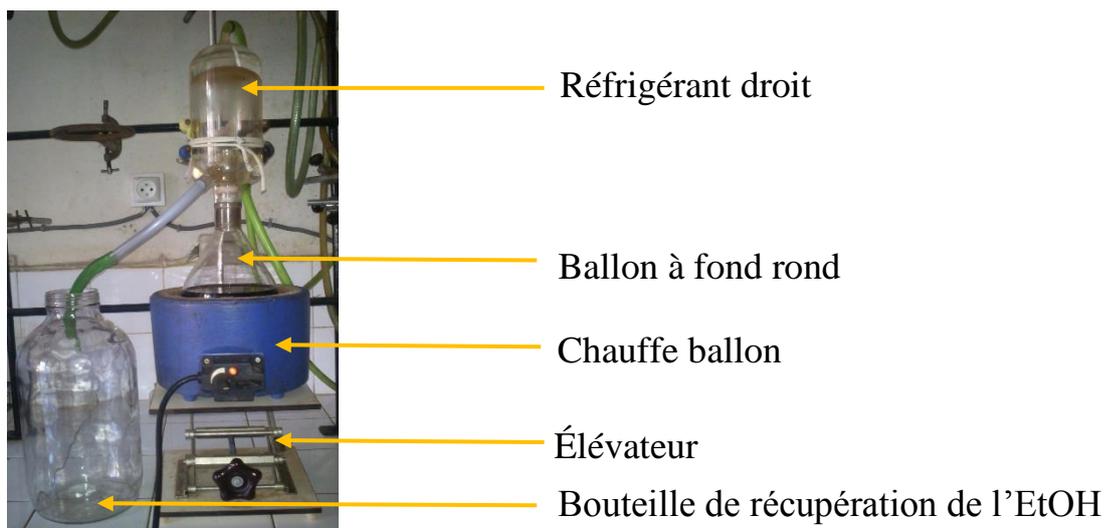


Figure 1. Distillateur utilisé pour évaporer le filtrat.

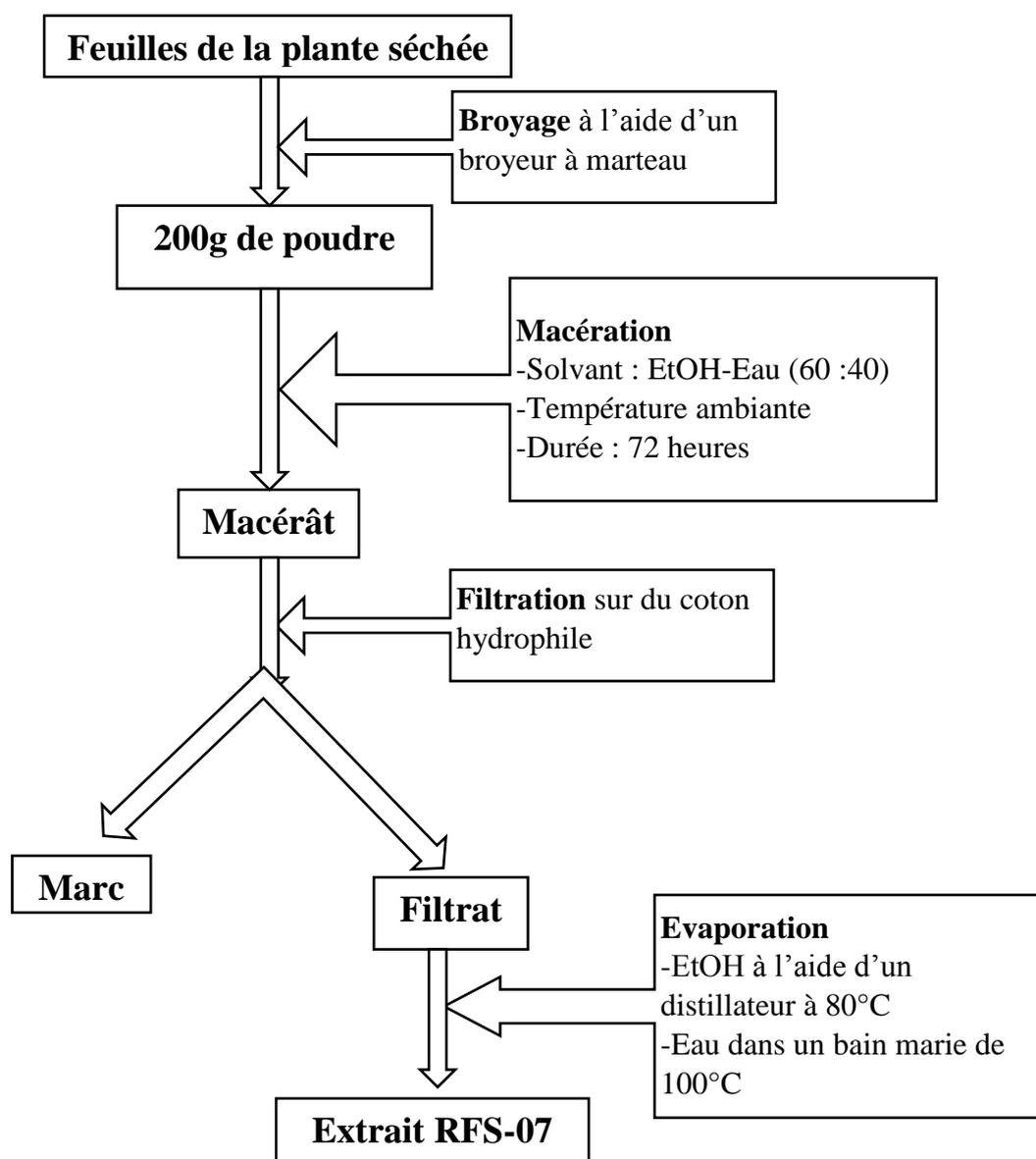


Figure 2. Préparation de l'extrait RFS-07.

2. Criblage phytochimique

Le criblage phytochimique a pour but de déterminer les différentes familles chimiques présentes dans un extrait de plante. Ce test est basé sur des réactions de coloration ou de précipitation en utilisant des réactifs spécifiques pour chaque famille chimique (Tableau I) (FONG *et al.*, 1997).

Tableau I. Les tests utilisés pour déterminer les différentes familles chimiques présentes dans l'extrait RFS - 07 (FONG *et al.*, 1977).

Familles chimiques	Tests	Réactifs	Observations
ANTHOCYANES	BATH-SMITH	HCl à froid	Coloration rouge
LEUCOANTHOCYANES		HCl concentré + bain marie	Coloration rouge violacée
SAPONINES	MOUSSE	HCl + Agitation	Persistance d'une mousse (3cm d'épaisseur) après 30mn
SUCRES REDUCTEURS		Liqueur de Fehling + Bain-marie	Précipitation rouge brique
POLYSACCHARIDES		+ 3Volumes d'éthanol	Trouble
COUMARINES		NaOH 10%	Fluorescence à l'UV
ALCALOÏDES		DRAGENDORFF, MAYER, WAGNER	Précipitation
TANINS		Gélatine + NaCl	Précipitation verte
		Gélatine + FeCl ₃ Méthanol	Précipitation bleue
COMPOSES PHENOLIQUES		Gélatine 1%	Précipitation
FLAVONOÏDES	WIL-STATER	Ruban de Mg + HCl concentré	Coloration rouge
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

Les résultats de ces tests ont été exprimés selon la légende ci-après :

- : absence de la réaction, indiquant l'absence de la famille recherchée
- ± : très faible réaction, indiquant la présence de la famille recherchée en très faible teneur
- + : faible réaction, indiquant la présence de la famille recherchée en faible teneur
- + + : réaction moyenne, indiquant la présence de la famille recherchée en teneur moyenne
- + + + : forte réaction, indiquant la présence de la famille recherchée en forte teneur

B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE

Le présent travail a pour objectif d'étudier l'activité de l'extrait RFS-07 chez le rat de souche WISTAR rendu expérimentalement hypertendu. Des tests *in-vivo* ont été effectués afin d'étudier cette activité et des tests *in-vitro* ont été menés pour étudier son mécanisme d'action sur les vaisseaux. Enfin, l'effet de l'extrait sur la variation de la pression artérielle et sur la diurèse a été étudié *in-vivo* tandis que son effet sur les vaisseaux a été étudié *in-vitro*.

1. Animaux d'expérimentation

a. Tests *in-vivo*

Des rats mâles de souche WISTAR, âgés de 6 à 8 mois, pesant entre 250 et 300 grammes ont été utilisés. Ces animaux ont été élevés dans l'animalerie du Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie (LPGPC) – Faculté des Sciences – Université d'Antananarivo à la température ambiante de 21°C environ, avec un cycle de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Ils ont été nourris avec de la provende LFL 14/20 et ont eu un accès libre à de l'eau. Ces animaux ont été mis à jeun pendant 18 heures avant les tests, mais ont eu de l'eau *ad libitum*.

b. Tests *in-vitro*

Des cochons d'Inde âgés de 5 à 6 mois et pesant entre 280 et 400 grammes ont été utilisés. Ces animaux ont été acclimatés à l'animalerie du (LPGPC) pendant 14 jours avant d'être utilisés. Ils ont été nourris de feuilles fraîches de graminées.

2. Mesure de la pression artérielle

Au début de la manipulation, les animaux ont été conditionnés avant les expériences. Ils ont été placés individuellement dans des cages de contention puis leur pression artérielle a été mesurée à l'aide d'un sphygmomanomètre anéroïde. Après cette période d'adaptation, les pressions artérielles systolique et diastolique normales ont été mesurées tous les jours, à jeun, à la même heure, dans un endroit calme, pendant 5 jours (Figure 3) (AMAT *et al.*, 2014).

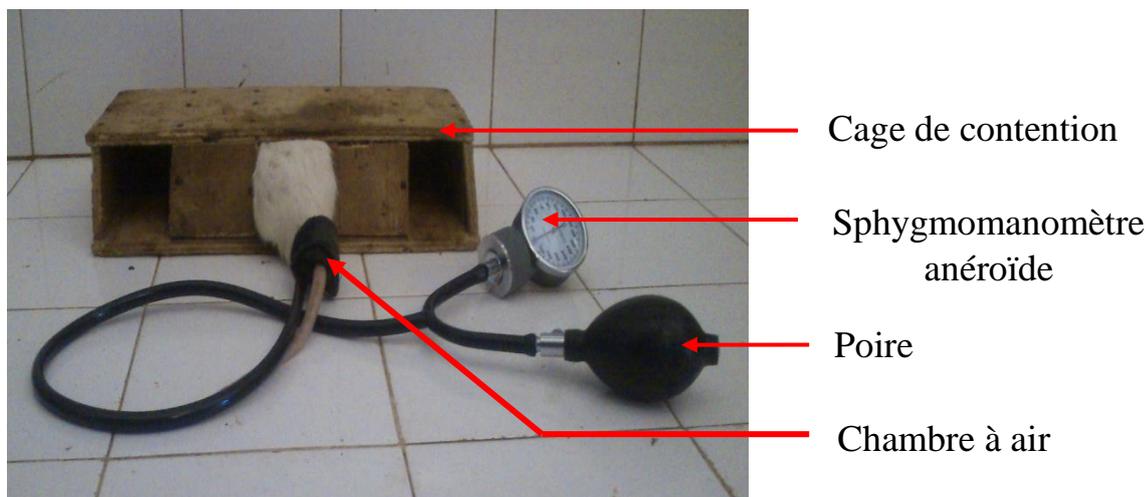


Figure 3.Dispositif expérimental utilisé pour mesurer la pression artérielle systolique et diastolique des rats.

3. Provocation de l'hypertension expérimentale

Pour provoquer l'hypertension artérielle expérimentale, les animaux ont été soumis à un régime enrichi en sodium avec un accès libre à l'eau. Le régime est composé d'un mélange de 92 g de provende et 8 g de NaCl (DAHL *et al.*, 1962). Le régime a été arrêté et remplacé par de la provende habituelle LFL 1420 lorsque la pression artérielle des animaux a atteint une valeur supérieure à 200 mmHg en systole et 140 mmHg en diastole (OJEWOLE *et al.*, 2007 ; VAN-VLIET et MONTANI, 2008).

4. Étude de l'effet l'extrait RFS-07 sur l'hypertension expérimentale

L'effet de l'extrait RFS-07 a été étudié en l'administrant par voie orale chez les rats rendus hypertendus avec le régime hypersodé, et en suivant la variation de la pression artérielle.

Les animaux ont été répartis en 4 lots de 3 rats : 1 lot témoin, constitué de rats non soumis au régime hypersodé, 1 lot de rats rendus hypertendus et 3 lots traités avec l'extrait à différentes doses. Les animaux des 2 premiers lots ont reçu 10 ml/kg d'eau distillée, tandis que les 3 lots traités ont reçus l'extrait RFS-07, par voie orale, aux doses de 75, 150 et 300 mg/kg (MANEESAI *et al.*, 2016). L'extrait a été administré par voie orale dans 10 ml/kg d'eau distillée. L'eau distillée et l'extrait ont été administrés une fois par jour, à la même heure, à jeun et après la mesure de la pression artérielle. Le traitement a été arrêté lorsque la valeur de la pression artérielle systolique et diastolique retourne à la normale.

5. Étude de l'effet de l'extrait RFS-07 sur la diurèse

L'objectif de ce test a été d'étudier l'effet de l'extrait sur la diurèse. Douze animaux ont été mis à jeun pendant 18 heures avant d'être utilisés. Ils ont reçu 50 ml/kg d'eau distillée par voie orale (LESCANO *et al.*, 2014). Puis, ils ont été répartis en lot de 3 rats, dont 1 lot témoin et 3 lots traités avec l'extrait. Après 30 minutes, les animaux du lot témoin ont reçu 10 ml/kg d'eau distillée tandis que les animaux des 3 lots ont reçu l'extrait, par voie orale aux doses de 75, 150 et 300 mg/kg dans 10 ml/kg d'eau distillée.

Ensuite, les animaux ont été placés dans des cages individuelles à métabolisme munies de récipient servant à récolter l'urine émise par l'animal (NTCHAPDA *et al.*, 2014) (Figure 4).

Le volume des urines émises en 24 heures de chaque animal a été mesuré à l'aide d'une éprouvette graduée.

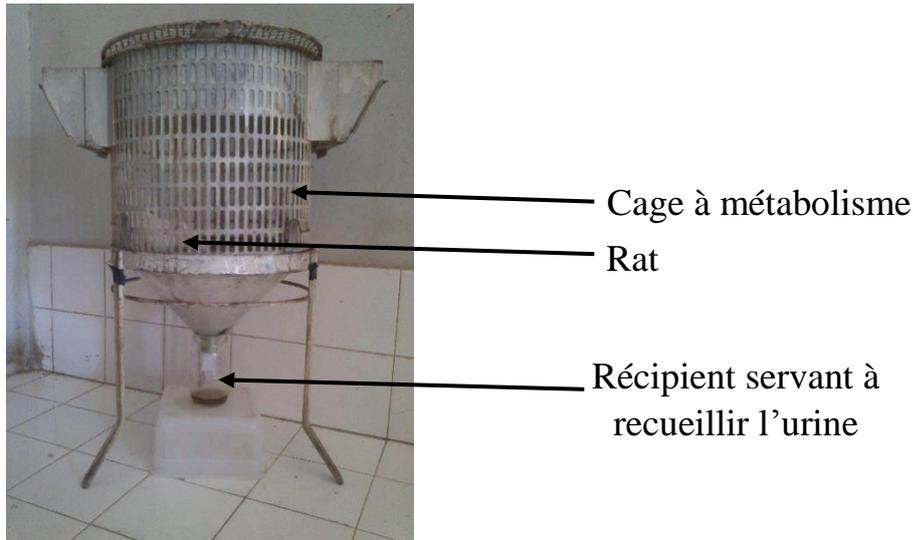


Figure 4. Dispositif expérimental utilisé pour recueillir l'urine émise par les rats.

6. Etude de l'activité vasculaire de l'extrait RFS-07

L'activité de l'extrait sur les vaisseaux a été étudiée sur l'aorte isolée de cochon d'Inde contractée avec la phényléphrine.

a. Préparation et montage de l'organe

Le cochon d'Inde a été anesthésié par inhalation d'éther diéthylique avant de l'euthanasier, puis une thoracotomie a été pratiquée, ensuite l'aorte a été prélevée. Le vaisseau a été ensuite placé dans une boîte de Pétri contenant une solution de Tyrode (TableauII) à la température ambiante, et aéré avec de l'air à l'aide d'un aérateur électrique (KOKO-108[®]).

Tableau II. Composition de la solution de Tyrode (KITCHEN, 1984).

Ingrédients	NaCl	KCl	CaCl ₂	MgCl ₂	NaH ₂ P0 ₄	NaHCO ₃	Glucose
Concentration (mM)	136,89	2,68	2,38	1,05	0,42	11,36	5,55

L'organe a été débarrassé des tissus adipeux et conjonctifs qui l'entourent, puis découpé en anneaux de 3 à 4 mm de long. Tout de suite après, l'anneau a été monté dans une cuve à organe isolé de 20 ml contenant une solution de Tyrode maintenue à la température de 37°C,

et aérée avec de l'air. Une des 2 extrémités de l'anneau a été fixée au fond de la cuve tandis que l'autre extrémité a été reliée à un transducteur isométrique (Statham Gould®) sous une tension de base de 500 mg (BRANCOVIC *et al.*, 2010 ; FERREIRA-FILHO *et al.*, 2013) (Figure 5).

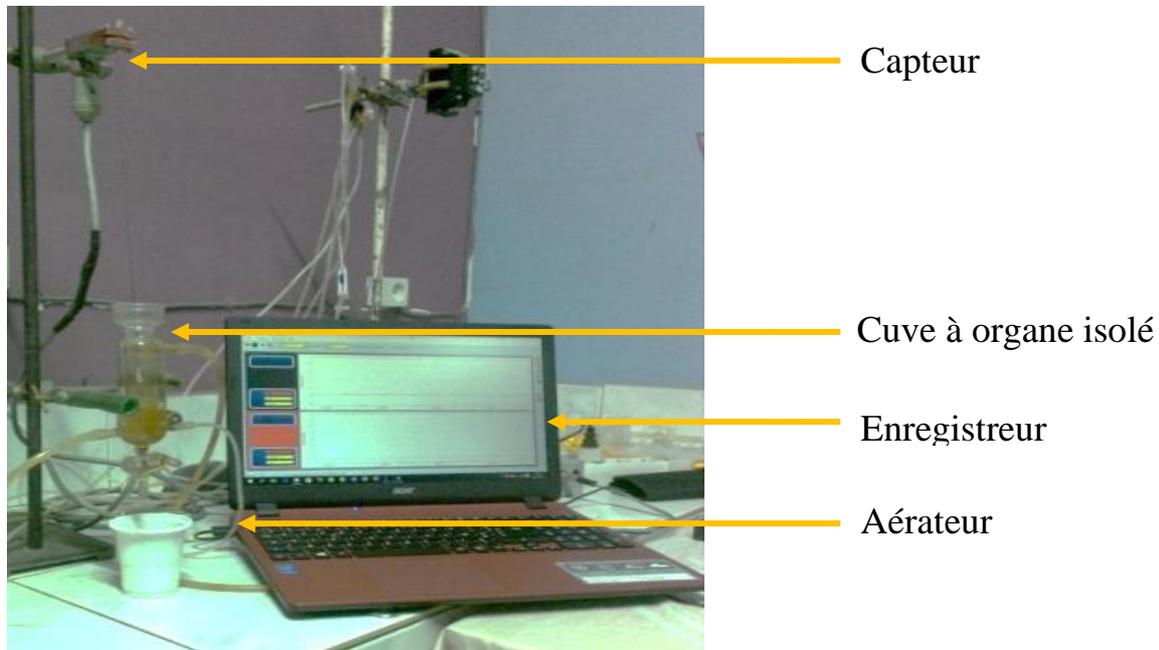


Figure 5. Dispositif expérimental servant à étudier l'effet vasculaire de l'extrait *in vitro*.

L'aorte a été laissée se stabiliser pendant 45 minutes durant lesquelles toutes les 15 minutes la solution de Tyrode a été renouvelée. Après cette période de stabilisation, afin de vérifier la viabilité de l'organe et de le sensibiliser, de la phényléphrine a été injectée afin de réaliser une concentration de $10^{-5}M$ dans le bain. Après cette phase, l'aorte a été rincée et laissée de nouveau se stabiliser pendant 30 minutes. Pendant cette période, la solution de Tyrode a été renouvelée toutes les 15 minutes (SOUSA *et al.*, 2008 ; MENGISTU *et al.*, 2012).

b. Enregistrement des contractions

Les contractions de l'organe ont été captées avec un transducteur isométrique (Statham Gould®) piloté par le logiciel SIGNAL MONITOR® développé par l'Institut et Observation Géophysique d'Antananarivo (I.O.G.A.) – Faculté des Sciences – Université d'Antananarivo.

c. Étude de l'activité de l'extrait RFS-07 sur l'aorte isolée

Ce test a été effectué dans le but d'étudier l'action de l'extrait sur les vaisseaux. Après la période de stabilisation et la sensibilisation de l'organe, la phényléphrine a été injectée dans le bain d'une manière cumulative, à partir de la concentration de 10^{-9} M dans le bain jusqu'à l'obtention de la contraction maximale.

Au plateau de la contraction, l'extrait a été injecté, dans le bain d'une manière cumulative partant de la concentration de 0,18 mg/ml jusqu'au relâchement total de l'organe (OJEWOLE *et al.*, 2007 ; OUEDRAOUGO *et al.*, 2012). La somme des volumes des solutions injectées dans le bain n'a pas dépassé 5% du volume du bain (CAVALCANTE *et al.*, 2013).

d. Étude du mécanisme d'action de l'extrait RFS-07 sur l'aorte isolée

Le but de cette manipulation a été d'étudier l'effet de l'extrait sur les vaisseaux vis-à-vis de la phényléphrine. Pour se faire, l'organe a été incubé dans un bain contenant différentes concentrations de RFS-07 avant de le contracter avec de la phényléphrine (QAYYUM *et al.*, 2016).

Après la période de stabilisation et de sensibilisation, l'extrait a été injecté dans le bain afin de réaliser une concentration de 0,18 mg/ml. L'organe a été laissé en contact avec l'extrait pendant 10 minutes. Ensuite la phényléphrine a été injectée dans le bain d'une manière cumulative, pour réaliser des concentrations croissantes allant de 10^{-9} M dans le bain jusqu'à l'obtention de contraction maximale. Le même principe a été réalisé en incubant l'organe dans un bain contenant l'extrait aux concentrations de 0,36 et 0,52 mg/ml (BRANCOVIC *et al.*, 2011).

L'amplitude des contractions obtenues avec la phényléphrine, en absence et en présence d'extrait, a été mesurée et rapportée sur une échelle semi logarithmique en fonction de la concentration de la phényléphrine dans le bain. La CE_{50} de la phényléphrine en absence et en présence de l'extrait, ainsi que celle de l'extrait a été déterminée graphiquement.

C. EXPRESSION ET ANALYSES DES RÉSULTATS

Les résultats obtenus pour chaque test ont été exprimés sous forme de moyenne \pm écart type réduit ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$). Les moyennes ont été comparées entre elles en utilisant le test « t » de Student avec un degré de signification $P < 0,05$.

RÉSULTATS

III. RÉSULTATS

A. PARTIE CHIMIQUE

1. Rendement de l'extraction

L'évaporation à sec du filtrat obtenu après macération des 200 g de poudre de feuilles dans le mélange éthanol – eau (60 : 40) donne 29 g d'extrait RFS-07 pâteux de couleur vert-foncée soit un rendement de 14,5 %.

2. Résultats du criblage phytochimique

Le criblage phytochimique effectué sur l'extrait RFS-07 montre qu'il contient une forte teneur en anthocyanes, en leucoanthocyanes, en sucres réducteurs, en flavonoïdes, en stéroïdes et en triterpènes. Il contient également des alcaloïdes en quantité moyenne, et des composés phénoliques et tanins en très faible teneur (Tableau III).

Tableau III. Résultats du criblage phytochimique.

FAMILLES CHIMIQUES	TENEUR
Anthocyanes	+++
Leucoanthocyanes	+++
Sucres réducteurs	+++
Flavonoïdes	+++
Stéroïdes et triterpènes	+++
Alcaloïdes	++
Tanins	±
Composés phénoliques	±

B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE

1. Effet du régime hypersodé sur la pression artérielle

Avant le régime hypersodé, la pression artérielle systolique des rats est égale $117,2 \pm 1,21$ mmHg et $71,2 \pm 1,06$ mmHg pour la diastole, ces pressions augmentent progressivement pendant le régime hypersodé. Après 21 jours de ce régime, la pression artérielle systolique augmente à $214,16 \pm 2,4$ mmHg et celle de la diastole à $153,83 \pm 1,24$ mmHg contre

118 ± 1,15 mmHg et 71,33 ± 0,67 mmHg respectivement chez les rats normaux nourris avec de la provende normale (P < 0,05) (Figure 6 et 7).

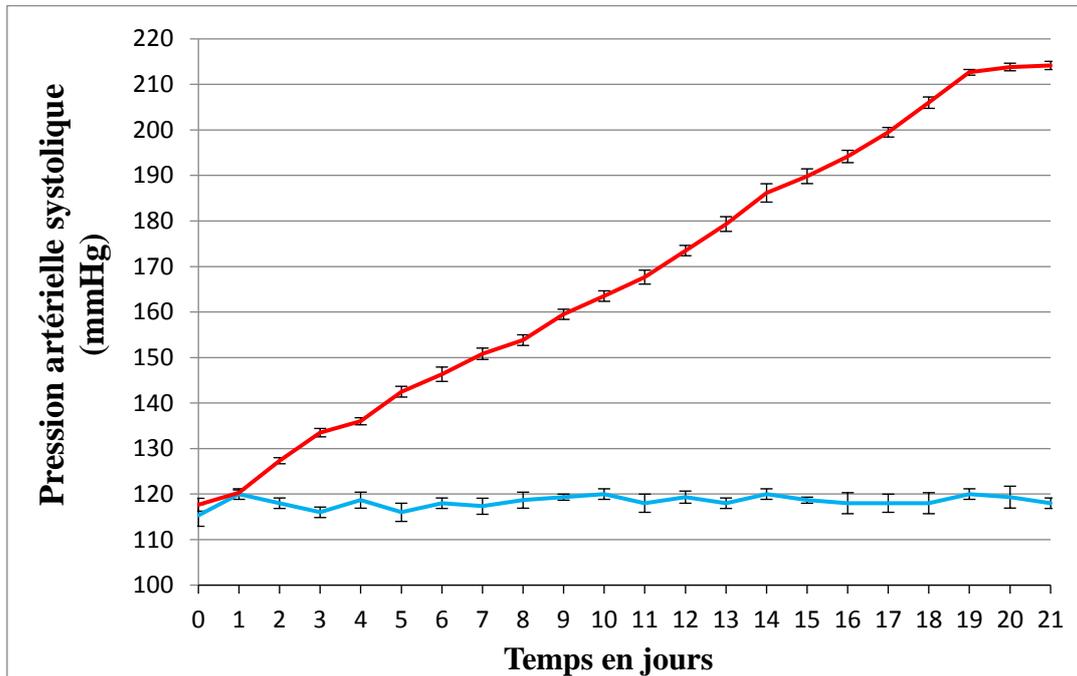


Figure 6. Variation de la pression artérielle systolique des rats normaux (■) et des rats rendus hypertendus (■) pendant le régime hypersodé de 21 jours ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).

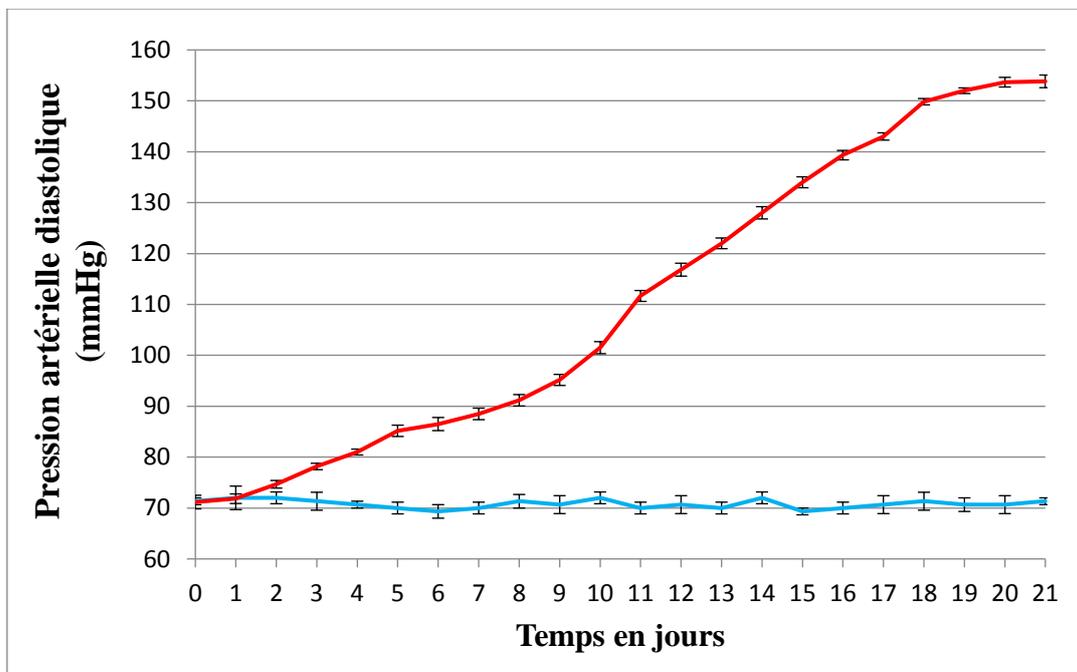


Figure 7. Variation de la pression artérielle diastolique des rats normaux (■) et des rats rendus hypertendus (■) pendant le régime hypersodé de 21 jours ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).

2. Effet de l'extrait RFS-07 sur l'hypertension artérielle expérimentale

Administré par voie orale, une fois par jour, à la même heure et à jeun, l'extrait diminue progressivement la pression artérielle des rats rendus hypertendus avec le régime hypersodé. La diminution de cette pression artérielle varie en fonction de la dose de l'extrait administrée et de la durée du traitement. La valeur de la pression artérielle systolique revient à la normale au 7^{ème} jour chez les animaux traités avec l'extrait à la dose de 300 mg/kg, au 12^{ème} et 16^{ème} jour respectivement chez les animaux traités avec l'extrait aux doses de 150 et 75 mg/kg. Tandis que celle des animaux témoins revient à sa valeur normale au 25^{ème} jour (Figure 8 et 9).

Au 7^{ème} jour, la pression artérielle des animaux traités avec l'extrait à la dose de 300 mg/kg est égale à $122,67 \pm 1,78/78 \pm 1,15$ mmHg (PAS/PAD), contre $196 \pm 2,3/135,34 \pm 2,66$ mmHg chez les animaux du lot témoin hypertendu et $178 \pm 1,15/128,67 \pm 2,4$ mmHg et $166 \pm 1,12/120,66 \pm 2,03$ mmHg chez les animaux traités avec l'extrait aux doses respectives de 75 et 150 mg/kg ($P < 0,05$).

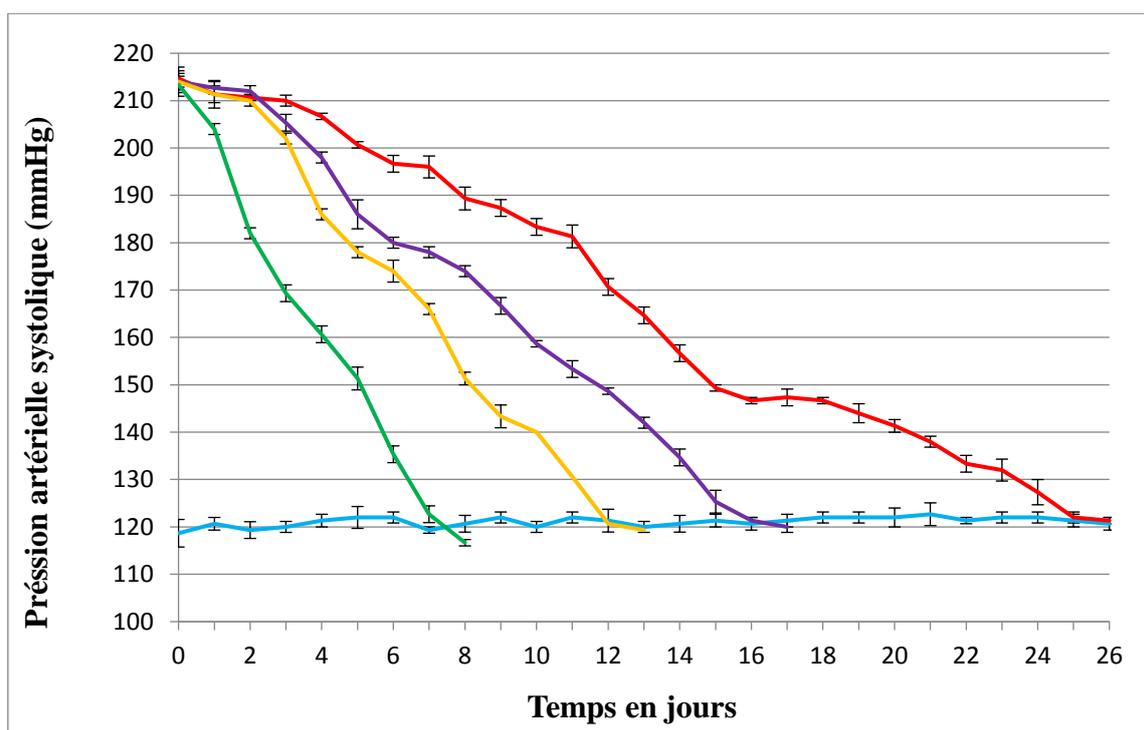


Figure 8. Variation de la pression artérielle systolique des rats normaux (■), des rats rendus hypertendus témoins (■) et des rats rendus hypertendus traités avec l'extrait RFS-07, administré une fois par jour par voie orale aux doses de 75 (■), 150 (■) et 300 (■) mg/kg ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, $n=3$, $P < 0,05$).

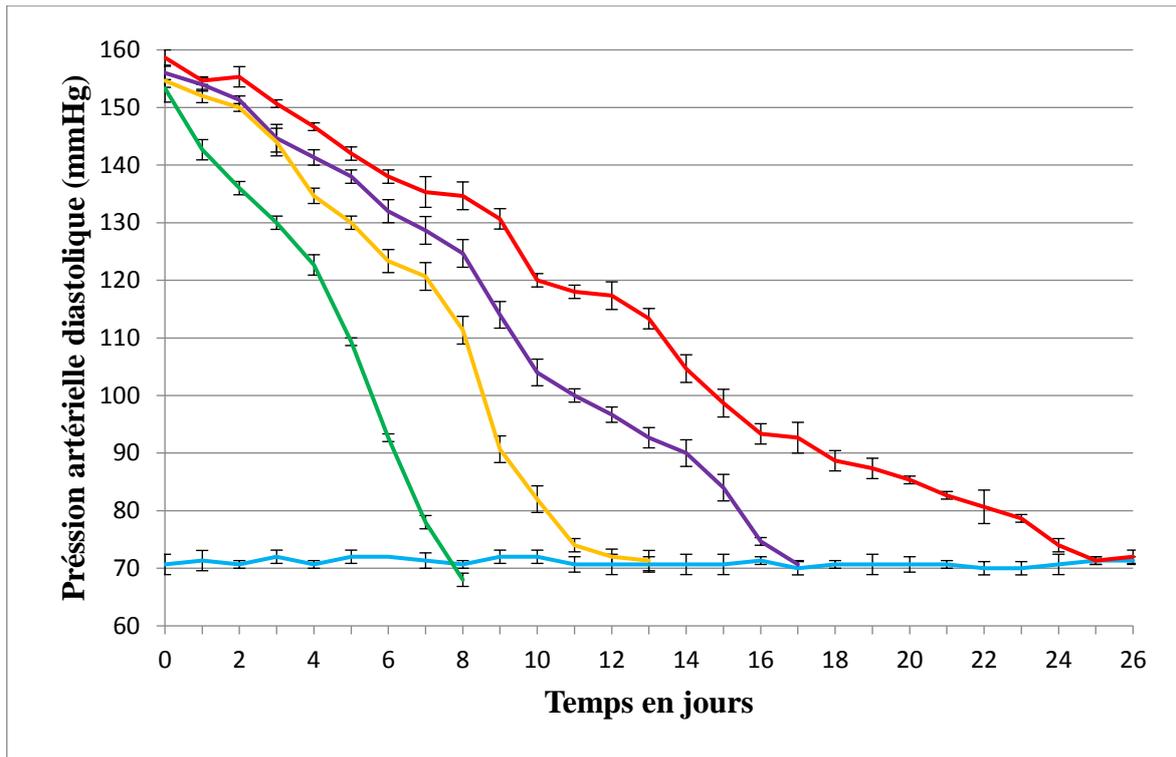


Figure 9. Variation de la pression artérielle diastolique des rats normaux (■), des rats rendus hypertendus témoins (■) et des rats rendus hypertendus traités avec l'extrait RFS-07, administré une fois par jour par voie orale aux doses de 75 (■), 150 (■) et 300 (■) mg/kg ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).

3. Effet de l'extrait RFS-07 sur la diurèse

Après l'administration par voie orale d'une dose égale à 75, 150 et 300 mg/kg, la diurèse des animaux ne change pas. Le volume urinaire de 24 heures chez les animaux du lot témoin est égal à $6,13 \pm 0,18$ ml contre $5,93 \pm 0,18$ ml, $5,53 \pm 0,24$ ml et $6 \pm 0,23$ ml chez les animaux des lots traités avec l'extrait aux doses respectives de 75, 150 et 300 mg/kg (P > 0,05) (Figure10).

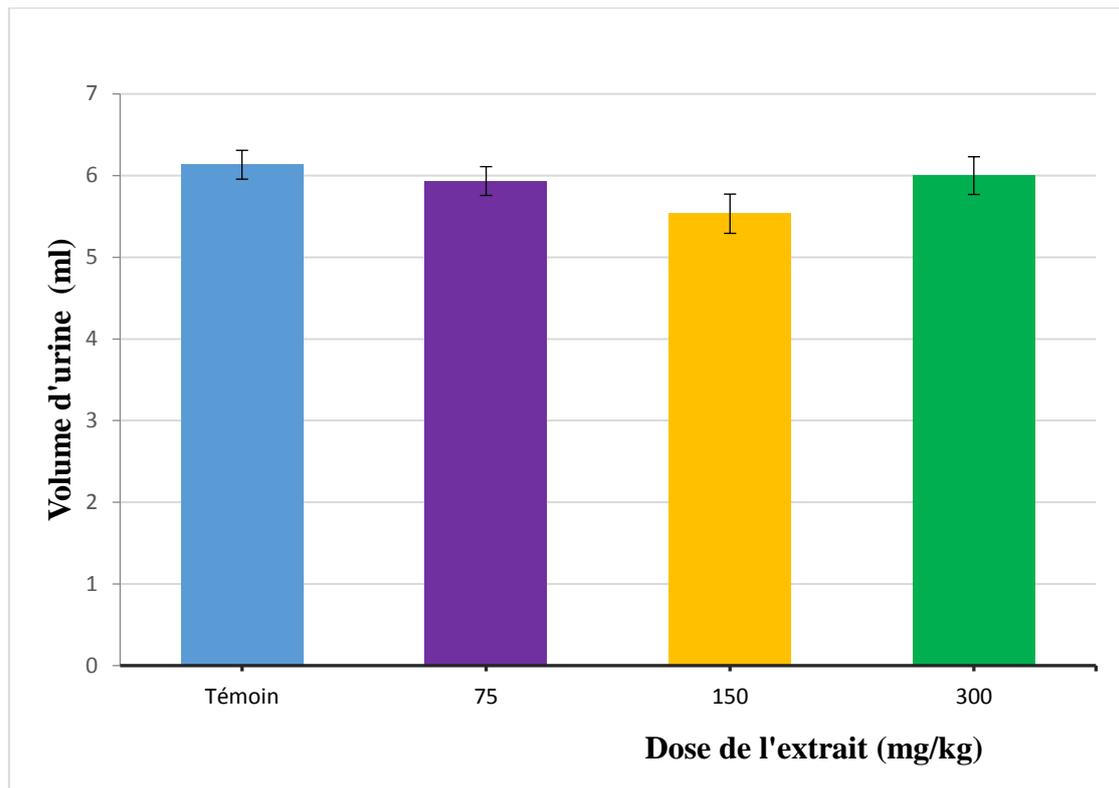


Figure 10. Variation du volume urinaire de 24 heures chez les animaux du lot témoin (■) et ceux traités avec l'extrait RFS-07 par voie orale aux doses de 75 (■), 150 (■) et 300 (■) mg/kg ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P > 0,05).

4. Effet de l'extrait RFS-07 sur les vaisseaux

a. Effet de l'extrait RFS-07 sur l'aorte contractée avec la phényléphrine

L'injection de la phényléphrine dans le bain provoque la contraction de l'aorte. L'amplitude de la contraction augmente en fonction de la concentration de la phényléphrine dans le bain. La contraction maximale de l'organe, considérée comme 100 % est obtenue à la concentration de 10^{-3} M de phényléphrine dans le bain. Après l'injection cumulative de l'extrait RFS-07 dans le bain, l'aorte se relâche. Ce relâchement augmente au fur et à mesure que la concentration de l'extrait dans le bain augmente. A la concentration de 0,18 mg/ml de l'extrait, l'organe se relâche de $25,92 \pm 1,78$ % et il se relâche complètement à la concentration de 0,72 mg/ml (P < 0,05) (Figure 11).

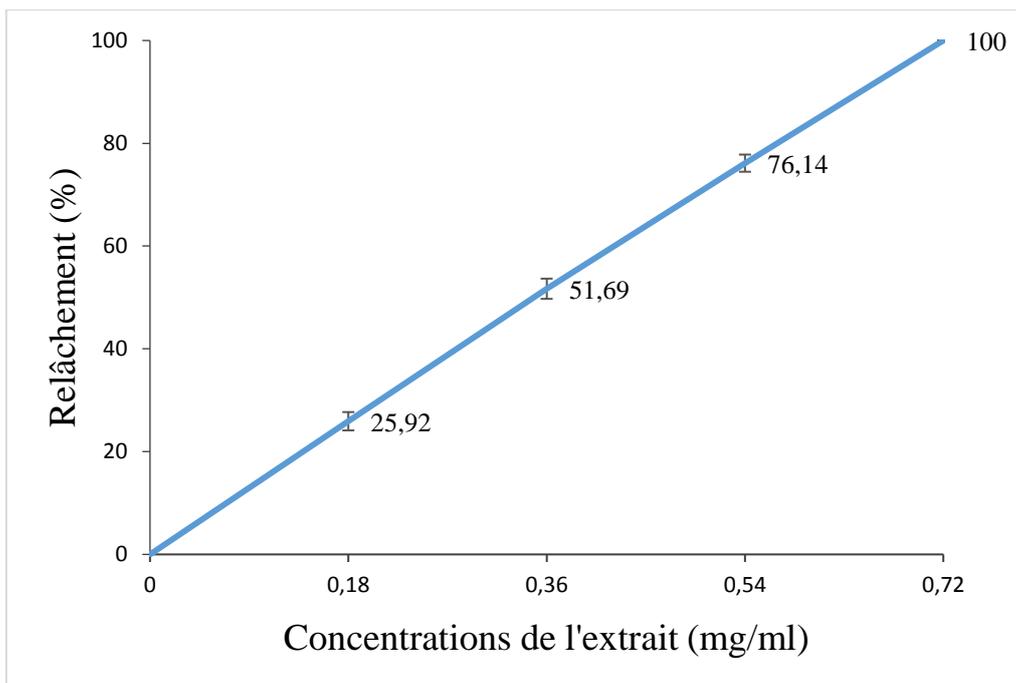


Figure 11. Variation du relâchement de l'aorte isolé de cochon d'Inde contractée avec de la phényléphrine en présence de l'extrait RFS-07 injecté dans le bain d'une manière cumulative ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, $n=3$, $P < 0,05$).

b. Mécanisme d'action de l'extrait RFS – 07 vis-à-vis de la phényléphrine

En absence de l'extrait, la contraction maximale de l'aorte provoquée par la phényléphrine est égale à $0,393 \pm 0,016$ g et la CE_{50} de la phényléphrine est égale à 10^{-6} M. En préincubant l'aorte dans un bain contenant l'extrait, la contraction maximale provoquée par la phényléphrine diminue et sa CE_{50} augmente. En présence de l'extrait aux concentrations de 0,18, 0,36 et 0,54 mg/ml, la contraction maximale diminue respectivement de $0,393 \pm 0,16$ g à $0,268 \pm 0,01$, $0,185 \pm 0,013$ et $0,111 \pm 0,009$ g tandis que la CE_{50} augmente respectivement de 6×10^{-8} M à 2×10^{-7} , 7×10^{-7} et 10^{-6} M ($P < 0,05$) (Figure 12).

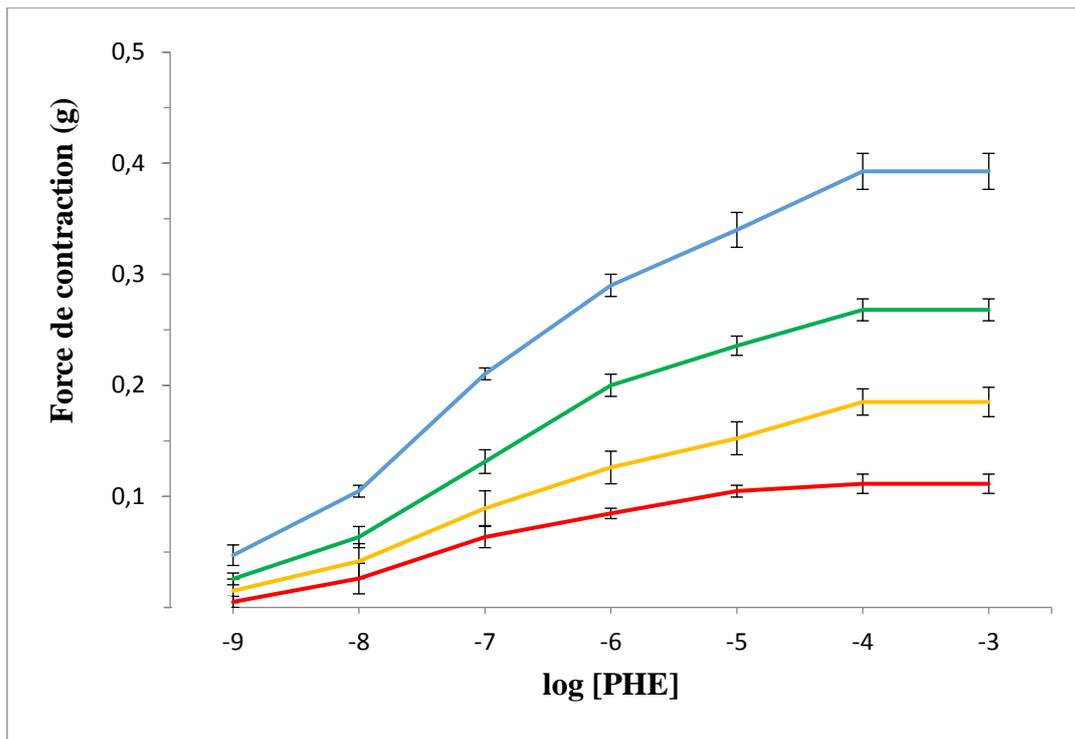


Figure 12. Variation de la contraction de l'aorte isolée provoquée par la phényléphrine injectée de manière cumulative dans le bain en absence (■) et en présence de l'extrait RFS-07 aux concentrations de 0,18 (■), 0,36 (■) et 0,54 (■) mg/ml ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=3, P < 0,05).

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

L'objectif de ce travail a été d'étudier l'activité de l'extrait RFS-07 chez le rat. Cet extrait a été obtenu à partir d'une plante utilisée empiriquement contre les vertiges et les céphalées cliniques. Ces symptômes nous ont menés à émettre une hypothèse que ces feuilles pourraient avoir une activité antihypertensive. Cette dernière a été étudiée chez des rats rendus expérimentalement hypertendus en les soumettant à un régime hypersodé. Nous avons choisi cette méthode car il existe une corrélation entre l'augmentation de la pression artérielle et l'apport en Na^+ (WANG, 2007).

En administrant l'extrait RFS-07 par voie orale, une fois par jour, il diminue plus rapidement la pression artérielle systolique et diastolique des animaux rendus expérimentalement hypertendus par rapport à celle des rats du lot témoin. En plus, cette action augmente avec la dose de l'extrait administrée. Cela montre que l'extrait RFS-07 possède une activité antihypertensive.

La pression artérielle dépend de plusieurs facteurs, comme la volémie, la résistance périphérique, et la fonction rénale (DUSTAN, 1970 ; OPARIL *et al.*, 2003). Les résultats de nos tests montrent que l'extrait ne modifie pas la diurèse des animaux traités avec l'extrait RFS-07. Donc, ce dernier ne possède pas de molécule active capable d'inhiber l'anhydrase carbonique (PURKERSON et SCHWARTZ, 2007), le cotransporteur de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (VAZIR et COWIE, 2016) ou le cotransporteur Na^+/Cl^- au niveau de la tube contournée distal (GODIN-RIBUOT, 2012). En outre, l'extrait n'a pas aussi de molécule antagonisant l'aldostérone (FARMAN et BOCCHI, 2000) ou inhibant l'enzyme de conversion (BERNSTEIN *et al.*, 2013). Autrement dit, l'extrait ne possède pas un effet diurétique. Ce qui nous a amené à étudier son effet sur l'aorte.

Les résultats des tests *in-vitro* montrent que l'extrait relâche l'aorte isolée contractée par la phényléphrine. Cette activité vasodilatatrice expliquerait en partie la baisse des pressions artérielles systolique et diastolique des animaux traités avec l'extrait. En outre, en incubant l'aorte dans le bain contenant l'extrait RFS-07 à des concentrations croissantes, l'amplitude de la contraction maximale provoquée par la phényléphrine diminue et sa CE_{50} augmente. Ces résultats correspondent à l'activité d'un antagoniste non compétitif (CAVALCANTE *et al.*, 2013 ; NEAL, 2016). Cela veut dire que la ou les molécules actives de cet extrait se fixent sur des récepteurs autres que ceux de la phényléphrine pour dilater l'aorte isolée. Il se pourrait

que l'extrait augmente la libération de NO par l'endothélium (BOO *et al.*, 2003 ; YANG *et al.*, 2011). Il a été rapporté que les flavonoïdes aromadendrin-8-C- β -D-glucopyranoside, maclurin-6-O- β -D-glucopyranoside (rhodanthénone) et épicatechine isolés de l'extrait de *Garcinia mangostana* (CLUSIACEAE) relâche l'aorte isolé contracté avec de la phényléphrine par augmentation de la libération de NO endothéliale (ABDALLAH *et al.*, 2016). D'autres flavonoïdes comme le rutin et le kaempferol-3-O-glucuronide isolés de l'extrait d'*Alpinia purpurata* (ZINGIBERACEAE) possède également le même effet vasodilatateur (VICTÓRIO *et al.*, 2009 ; SILVA *et al.*, 2014). Comme l'extrait possède cette famille chimique, une ou des molécules contenues dans l'extrait possédant une structure chimique avoisinante que ces flavonoïdes cités ci-dessus pourrait être responsable de cette augmentation de la libération de NO au niveau de l'endothélium.

Par ailleurs, le blocage des canaux calciques empêche la contraction des muscles lisses vasculaires, entraînant une vasodilatation. Ce qui nous permet d'avancer une autre hypothèse que le relâchement de l'aorte provoqué par l'extrait RFS-07 pourrait être dû à l'inhibition de ces canaux (LECHAT, 2006 ; JEORGE *et al.*, 2013). Des alcaloïdes contenus dans l'extrait de *Moringa stenopetala* (MORINGACEAE) : 4'-hydroxyphényléthanamide- α -L-rhamnopyranoside et 3''-O- β -D-glucopyranosyl ont été rapportés comme ayant un effet vasodilatateur en diminuant la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} par diminution de l'entrée de Calcium extracellulaire et par inhibition de sa libération à partir du réticulum sarcoplasmique (MENGISTU *et al.*, 2012 ; RANI *et al.*, 2018). Puisque l'extrait RFS-07 possède cette famille chimique, il est possible qu'une ou des molécules dans cette famille soit responsable de cet effet.

L'hypothèse que l'extrait RFS-07 pourrait avoir d'autre mécanisme d'action au niveau d'autre site n'est pas à écarter. Il est possible qu'il pourrait avoir un effet β_1 -bloquant diminuant ainsi la force de contraction et/ou la fréquence cardiaque et donc la pression artérielle. Une autre possibilité serait que l'extrait inhibe la fixation de l'angiotensine II sur son récepteur AT_1 au niveau vasculaire (MA *et al.*, 2010) provoquant une vasodilatation suivie de la diminution de la PA.

Pour le moment, nous n'avons aucune donnée scientifique pour justifier ce résultat. Par contre, il est intéressant d'isoler les molécules dans cet extrait et d'identifier celle responsable de cette activité vasodilatatrice et de déterminer son mécanisme d'action.

CONCLUSION

V. CONCLUSION

Les résultats de notre étude montrent que l'extrait RFS-07 diminue l'hypertension artérielle provoquée chez le rat. Il inhibe l'action de la phényléphrine d'une manière non compétitive, et dilate l'aorte isolée. Une ou plusieurs molécules appartenant soit à la famille des alcaloïdes, soit à la famille des flavonoïdes serait à l'origine de cette activité. Par ailleurs, il ne possède pas un effet diurétique. Nous pouvons en conclure que l'extrait RFS-07 possède une activité antihypertensive grâce à son effet vasodilatateur.

BIBLIOGRAPHIE

VI. BIBLIOGRAPHIE

ABDALLAH H. M., EL-BASSOSSY H. M., MOHAMED G. A., EL-HALAWANY A. M., ALSHAL K. Z., BANJAR Z. M. (2016).

Phenolics from *Garcinia mangostana* alleviate exaggerated vasoconstriction in metabolic syndrome through direct vasodilatation and nitric oxide generation.

BMC Complement. Altern. Med., **16** (359): 1 – 10.

AMAT N., AMAT R., ABDUREYIM S., HOXUR P., OSMAN Z., MAMUT D., KIJOA A. (2014).

Aqueous extract of *Dioscorea opposite* thunb. normalizes the hypertension in 2K1C hypertensive rats.

BMC Complement. Altern. Med., **14** (36): 1 – 10.

ATOBA B. C. R., KAYEMBE T. C., BATINA A. S., MBO M. J. P., NGANDU W. N. L. C., TSONGO K. Z., BOLUKAOTO B. L., TSHITENGE B. W., BAKILI H. A., KAMBALE K. P., KAZADI M. D., OSSINGA B. J., POYO S. M.1, LOSIMBA L. J. (2014).

Prévalence, connaissance et degré de contrôle de l'hypertension artérielle à Kisangani (République Démocratique de Congo).

Revue médicale d'information sur la recherche et de formation médicale, **5**(2) : 86–93.

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

Animal models of hypertension and effect of drugs.

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

BENKHEDDA S., MERAD B. K. (2001).

Critères de choix d'un médicament antihypertenseur.

Médecine du Maghreb, (92): 35 – 40.

BERNSTEINK. E., ONGF. S., BLACKWELLW.-L. B., SHAHK. H., GIANIJ. F., GONZALEZ-VILLALOBOS R. A., SHENX. Z., FUCHS S. (2013).

A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme.

Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther., **65**: 9 – 13.

BIO A., TOYI S. S. M., YOKA J., DJEGO G. J., AWEDE B., LALEYE A., SINSIN A. B. (2015).

Contribution aux connaissances des principales plantes antihypertensives utilisées en médecine traditionnelle à Bassila (Bénin, Afrique de l'Ouest).

Série Pharm. Méd. Trad. Afr., **17** (2): 8 – 18.

BOO Y. C., JO H. (2003).

Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases.

Am. J. Physiol. Cell. Physiol., **285**: C499 – C508.

BRANKOVIC S., KITIC D., RADENKOVIC M., VELJKOVIC S., JANKOVIC T., SAVIKIN K., ZDUNIC G. (2011).

Spasmolytic activity of the ethanol extract of *Sideritis raeseri* spp. *raeseri* boiss. & held r. on the isolated rat ileum contractions.

J. Med. Food, **14** (5): 495–498.

CAVALCANTE F. A., SILVA J. L. V., MEDEIROS A. F. D., CLAUDINO F. S., AGRA M. F., SILVA T. M. S., CARVALHO M. G., BRAZ-FILHO R., SILVA B. A. (2013).

Solanum jabrense Agra & M. Nee (Solanaceae) exhibits spasmolytic activity on guinea-pig ileum.

J. Med. Plants Res., **7** (13): 772 – 776.

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

Traitement pharmacologique de l'HTA (Partie 1).

Pratique Clinique, **10** (1) : 36 – 41.

DAHL L. K. (1961).

Effect of chronic excess salt feeding: Induction of self-sustaining hypertension in rats.

Med. Res. Center, (New York), 231 – 235.

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

Contribution à l'inventaire des plantes médicinales de Madagascar.

Travaux et Documents ORSTOM, **8** (1) : 37 – 103.

DJELLOULI S. (2013).

Antihypertenseurs.

Cours de pharmacologie de 4^{ème} année, Département de Pharmacie, Université Saad Dahleb de Blida, 2 – 28.

DUSTAN H. P. (1970).

Etiology and pathogenesis of hypertension.

West. J. Med., 86 – 87.

FARMAN N., BOCCHI B. (2000).

Mineralocorticoid selectivity: Molecular and cellular aspects.

Kidney Int., **57**: 1364 – 1369.

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

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

Ind. J. Exp. Biol., **51**: 661 – 669.

FONG H. H. S., TIN W. A. M., FARNSWORTH N. R. (1977).

Manual for phytochemical screening.

Rev. College of Pharmacy, University of Illinois (Chicago), 275- 277.

GODIN-RIBUOT D. (2012)

Réabsorption et sécrétion tubulaire.

Physiologie rénale, Université Joseph Fourier de Grenoble (France), 26 – 31.

JORGE V.G., ANGEL J.R. L., ADRIAN T.S., FRANCISCOA. C., ANUARS. G., SAMUELE. S., ANGELS. O., EMMANUELH. N. (2013).

Vasorelaxant activity of extracts obtained from *Apium graveolens*: Possible source for vasorelaxant molecules isolation with potential antihypertensive effect.

Asian Pac. J. Trop. Biomed., **3** (10): 776 – 779.

KITCHEN I. (1984).

Textbook of *in vitro* Practical Pharmacology.

1st Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 5 - 6.

KRZESINSKI J.-M. (2002).

Epidémiologie de l'hypertension artérielle.

Rev. Med. Liege, 57 : 142 – 147.

LEBEL M. (2006).

Situation de l'hypertension artérielle dans le monde et position du Canada.

Soc. Can. Hyperten., 1 – 18.

LECHAT P. (2006).

Pharmacologie cardio-vasculaire.

2^{ème} Ed. Pharmacologie Clinique, Université Pierre et Marie Curie, 115 – 130.

LESCANO C. H., IWAMOTO R. D., SANJINEZ-ARGANDONA E. J., KASSUYA C. A. L. (2015).

Diuretic and Anti-Inflammatory Activities of the Microencapsulated *Acrocomia aculeata* (Arecaceae) Oil on Wistar Rats.

J. Med. Food, 18 (6): 656–662.

MA T. K. W., KAM K. K. H., YAN B. P., LAM Y.-Y. (2010).

Renin–angiotensin–aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status.

Br. J. Pharmacol., 160: 1273–1292.

MASSON E. (2015).

Chap 1 : Médicament du système cardiovasculaire.

Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique, 1 – 70.

MENGISTU M., ABEBE Y., MEKONNEN Y., TOLESSA T. (2012).

In-vivo and *in-vitro* hypotensive effect of aqueous extract of *Moringa stenopetala*.

Afr. Health Sci., 12 (4): 545 – 551.

NEAL M. J. (2016).

Intéraction médicament–récepteur.

8^{ème} Ed. *Pharmacologie médicale*, Université Laval (Québec), 3 – 5.

NTCHAPDA F., ABAKAR D., KOM B., NANA P., BONABE C., KAKESSE M., TALLA E., DIMO T. (2014).

Diuretic activity of the aqueous extract leaves of *Ficus glumosa* Del. (Moraceae) in rats
Scientific World J., **14**: 1- 10.

OJEWOLE A. J., KAMADYAAPA D. R., GONDWE M. M., MOODLEY K., MUSABAYANE C. T. (2007).

Cardiovascular effects of *Persea americana* Mill (Lauraceae) (avocado) aqueous leaf extract in experimental animals.

Cardiovasc. J. Afr., **18** (2): 69–76.

OJEWOLE A. J. (2008).

Cardiovascular effects of mollic acid glucoside, a 1 α -hydroxycycloartenoidsaponin extractive from *Combretum molle* R Br ex G Don (Combretaceae) leaf.

Cardiovasc. J. Afr., **19** (3): 128–134.

OUEDRAOGO S., SOME N., OUATTARA S., KINI F. B., TRAORE A., BUCHER B., GUISSOU I. P. (2012).

Acute toxicity and vascular properties of seed of *Parkia biglobosa* (jacq) r. br gift (MIMOSACEAE) on rat aorta.

Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med., **9**(2):260 – 265.

OPARIL S., ZAMAN A., CALHOUM D. A. (2003).

Pathogenesis of Hypertension.

Ann. Intern. Med., **139**: 761 - 776.

Organisation Mondiale de la Santé (2013).

Journée mondiale de la santé : Maitriser votre pression artérielle, maitriser votre vie.

Bureau régionale de la Méditerranée orientale, Suisse, 1 - 6.

QAYYUM R., QAMAR H. M. D., KHAN S., SALMA U., KHAN T., SHAH A. J. (2016).
Mechanisms underlying the antihypertensive properties of *Urtica dioica*.
J. Transl. Med., **14** (254): 1 – 13.

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): 24-27.

RANI N. Z. A., HUSAIN K., KUMOLOSASI E. (2018).
Moringagenus.
Rev. Phytochem.Pharmacol., **9** (108) : 1 – 25.

RAISON J. (1992)
Conséquences cardiovasculaires de l'obésité associée à l'hypertension artérielle.
Presse Med., **21** (32): 1522-1525.

ROTH G. A., HUFFMAN M. D., MORAN A. E., MD, FEIGIN V., MENSAH G. A.,
NAGHAVI M, MURRAY C. J. L. (2015).
Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013.
Circulation, **132**: 1667-1678.

SILVA A. T., LIMA E. M., CALIMAN I. F., PORTO L. L. S., NASCIMENTO A. M.,
KALIL I. C., LENZ D., BISSOLI N. S., ENDRINGER D. C., ANDRADE T. U. (2014).
Hypotensive effect and endothelium-dependent vascular action of leaves of *Alpinia purpurata*.
Braz. J. Pharm.Sci., **50** (2): 310 – 317.

SOUSA D. P., JUNIOR G. A. S., ANDRADE L. N., CALASANS F. R., NUNES X. P.,
BARBOSA-FILHO J. M., BATISTA J. S. (2008).
Structure and spasmolytic activity relationships of monoterpene analogues found in many aromatic plants.
Zeits. Naturforsch., **63c**: 808 – 812.

VAN-VLIET B. N., MONTANI J. P. (2008).

The time course of salt-induced hypertension, and why it matters.

Int. J. Obes., **32**: 35 – 47.

VAZIR A., COWIE M. R. (2016).

Decongestion : Diuretics and other therapies for hospitalized heart failure.

Indian Heart J., **68**: 561 - 568.

VICTÓRIO C. P., KUSTER R. M., LAGE C. L. S. (2009).

Detection of flavonoids in *Alpinia purpurata* (Vieill.) K. Schum. leaves using high performance liquid chromatography.

Rev. Bras. Pl. Med., **11** (2):.147 – 153.

WANG X. (2007).

The antihypertensive effect of aqueous extract of *O.africana* leaves.

Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science, Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape (South Africa), 31 – 34.

YANGQ., XUEH. M., WONGW. T., TIANX. Y., HUANGY., TSUIS. K. W., NGP. K. S., WOHLFARTP., LIH., XIAN., TOBIASS., UNDERWOODM. J., HEG. W. (2011).

AVE3085, an enhancer of endothelial nitric oxide synthase, restores endothelial function and reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats.

Br. J. Pharmacol., **163** : 1078–1085.