

LISTE DES ABREVIATIONS

Ach : Acétylcholine

ADF : Feuilles d'*adansonia digitata*

CML : Cellule musculaire lisse

Cox: Cyclooxygénase

DEA-NO: Diéthylamine Nonoate

EDHF: Endothelium-derived hyperpolarizing factor

ERO: Espèce réactive de l'oxygène

GTN: Glycéryl trinitrate

Mg: Milligramme

MI : Millilitre

mM : Millimole

Mm : Millimètre

NO : Monoxyde d'azote

NOS: Monoxyde d'azote synthase

SNAP: S-nitroso-N-Acetyl Penicillamine

SNP : Nitroprussiate de sodium

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la paroi artérielle	8
Figure 2 : Contrôle de la vasomotricité par l'endothélium vasculaire.....	9
Figure 3 : Biosynthèse du NO.....	11
Figure 4 : Voies de synthèse du NO	14
Figure 5 : Schéma récapitulatif de la biosynthèse et du mécanisme d'action du NO ...	17
Figure 6 : Effets physiologiques du NO endothérial d'après Valérie Schini-Kerth	18
Figure 7 : Biosynthèse des eiconasoides.....	19
Figure 8 : Vasodilatation par l'EDHF des vaisseaux	22
Figure 9 : Schéma récapitulatif des facteurs vasorelaxants endothéliaux (biosynthèse et mécanisme d'action)	23
Figure 10 : Biosynthèse et effets de l'ET ₁	27
Figure 11 : Aspect Morphologique d' <i>adansonia digitata</i>	44
Figure 12 : Aspect du tronc d' <i>adansonia digitata</i>	44
Figure 13 : Aspect Morphologique de la feuille d' <i>a.digitata</i>	45
Figure 14 : Aspect Morphologique de la fleur D' <i>a.digitata</i>	46
Figure 15 : Aspect du Fruit D' <i>a.digitata</i>	47
Figure 16 : Vue d'ensemble du laboratoire de physiologie pharmaceutique	66
Figure 17 : Le système à organes isolés	68
Figure 18 : Evaporateur rotatif.....	69
Figure 19 : Broyeur Moulinex	70
Figure 20 : Broyeur RM 100.....	72

Figure 21 : Distillateur	71
Figure 22 : Cœurs de porc.....	75
Figure 23 : Prélèvement de l'artère.....	76
Figure 24 : Artère coronaire dégraissé mis dans une solution de Krebs	76
Figure 25 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'Adansonia digitata. Au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-contractée à l'U46619, en présence et en l'absence d'endothélium fonctionnel.	82
Figure 26 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'Adansonia digitata au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec la L-NA	83
Figure 27 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles de Adansonia digitata au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec de l'indométacine ...	84
Figure 28 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'Adansonia digitata au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec de l'apamin.....	85
Figure 29 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles de Adansonia digitata au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec la wortmannin.....	86
Figure 30 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles de Adansonia digitata au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec la MnTMPyP	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principales substances vasoactives secrétées par l'endothélium.	10
Tableau II: Différentes caractéristiques des 3 types de la NOS.....	13
Tableau III : Classification de l'Hypertension artérielle.....	35
Tableau IV : Composition chimique de la feuille d' <i>Adansonia digitata</i>	51
Tableau V : Composition chimique des fruits d' <i>Adansonia digitata</i>	53
Tableau VI : Composition chimique de la graine d' <i>Adansonia digitata</i>	54
Tableau VII : Le petit matériel.....	65
Tableau VIII : Composition de la solution physiologique de Krebs	73
Tableau IX : Composition de la solution fille de Krebs	74
Tableau X : Agents pharmacologiques utilisés.....	77
Tableau XI : Gamme de concentration de l'extrait et leur équivalence dans la cuve.....	79

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	3
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE VAISSEAU	4
I-STRUCTURE DU VAISSEAU	5
I-1 L'Intima	5
I-2 La Média	6
I-3 L'Adventice	6
I-4 Le Vaso vasorum	6
I-5 L'Innervation	7
II-ORGANISATION FONCTIONNELLE DE LA PAROI VASCULAIRE	8
II-1 L'Endothélium	8
II-1-1 Les facteurs vasorelaxants	10
II-1-1-1 Le Monoxyde d'Azote (NO)	10
II-1-1-2 Les prostacyclines	18
II-1-1-3 Les substances hyperpolarisantes dérivées de l'endothélium : EDHF	20
II-1-2 Les facteurs vasoconstricteurs	23
II-1-2-1 Endothélines	23
II-1-2-2 Thromboxane A2	27
II-1-2-3 Les Leucotriènes	28
II-2 Le muscle lisse vasculaire	29
II-2-1 Mécanisme de vasomotricité de la Cellule musculaire lisse vasculaire	29
II-2-2 Régulation de la vasomotricité de la CMLV	30
II-2-2-1Régulation par le système nerveux sympathique	30
II-2-2-2 Régulation par le système parasympathique	32
CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	33
I-DEFINITION	34
II-Hémodynamie de la pression artérielle	35
II-1 Le débit cardiaque	36
II-2 La résistance périphérique	36
III-CAUSES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	36
III-1 HTA essentielle	36

III-2 HTA Secondaire	37
III-2-1 HTA d'origine rénale	37
III-2-2 HTA d'origine surrénalienne	37
III-2-3 Coarctation aortique	37
III-2-4 Grossesse	38
III-2-5 Autres Causes	38
IV-FACTEURS FAVORISANTS.....	38
CHAPITRE III : GENERALITES SUR LA PLANTE	40
I-ORIGINE ET HISTOIRE.....	41
II-DESCRIPTION BOTANIQUE	42
II-1 Systématique.....	42
II-2 Répartition Géographique	42
II-3 Morphologie Générale	43
II-4 Morphologie Détaillée.....	45
II-4-1 Le Port	45
II-4-2 Les Feuilles	45
II-4-3 Les fleurs.....	46
II-4-4 Le Fruit	47
II-4-5 La Graine.....	48
II-4-6 Les Racines	48
II-5 Biologie De La Plante	49
II-5-1 Cycle Végétatif	49
II-5-2 Récolte et Culture	49
II-5-3 Maladies et Ravages.....	49
III-COMPOSITIONS CHIMIQUES	50
III-1 Les Racines.....	50
III-2 L'Ecorce	50
III-3 Les Feuilles.....	51
III-4 Les Fruits	53
III-5 Les Graines	54
IV-DONNEES TOXICOLOGIQUES.....	55
V-ETUDES ETHNOPHARMACOLOGIQUES.....	56
V-1 Emplois en Pharmacopée	56

V-1-1 Utilisations Alimentaires	56
V-1-1-1 Les Feuilles.....	57
V-1-1-2 Les Fleurs.....	57
V-1-1-3 Le Fruit	57
V-1-1-4 La Pulpe	57
V-1-1-5 Les Graines	58
V-1-2 Utilisations Médicales	59
V-1-2-1 Les Racines	59
V-1-2-2 L'Ecorce	59
V-1-2-3 Les Feuilles.....	60
V-1-2-4 La Pulpe de Fruit	61
V-1-2-5 Les Graines	61
V-1-3 Utilisations Cosmétique	61
V-1-4 Utilisations Domestiques, Artisanales et Industrielles	61
V-1-4-1 La Racine	61
V-1-4-2 Ecorces du Tronc	62
V-1-4-3 Le Bois	62
V-1-4-4 Les Feuilles.....	62
V-1-4-5 La Coque Vide	62
V-1-4-6 La Pulpe de Fruit	62
V-1-4-7 Les Graines	62
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL	63
CHAPITRE I : METHODOLOGIE GENERALE	64
I-CADRE DE L'ETUDE	65
I-1 Situation géographique	65
I-2 Le personnel du laboratoire	65
II-MATERIEL	65
II-1 Le matériel de laboratoire.....	65
II-1-1 Le Petit matériel.....	65
II-1-2 Appareils du laboratoire	67
II-1-3 Solutions, solvants et réactifs utilisés	71
II-2 Les animaux.....	72
II-3 Le matériel végétal.....	72

III-METHODE.....	72
III-1 Préparation de l'extrait brut de la feuille d'Adansonia digitata	72
III-2 Préparation de la solution physiologique de Krebs.....	73
III-2-1 Préparation de la solution mère de Krebs	73
III-2-2 Préparation de la solution fille de Krebs.....	74
III-3 Mise en route du système à organes isolés	74
III-4 Préparation des vaisseaux	75
III-5 Outils pharmacologiques utilisés	76
III-6 Tests de réactivité vasculaire.....	78
III-7 Caractérisation des effets vasoactifs de l'extrait d'Adansonia digitata	79
III-8 Analyses statistiques.....	80
CHAPITRE II : RESULTATS.....	81
I-Rôle de l'endothélium dans les effets vasculaires d'ADF	82
II-Rôle du monoxyde d'azote dans les effets vasorelaxants d'ADF	83
III-Rôle de la Prostacycline dans les effets vasorelaxants d'ADF	84
IV-Rôle des EDHF dans les effets vasorelaxants d'ADF.....	85
V- L'implication de la voie des PI3-Kinase/Akt Src dans les effets vasculaires de	
VI- Rôle du stress oxydatif dans les effets vasorelaxants d'ADF	87
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	88
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	96

INTRODUCTION

Les êtres humains dépendent fortement des ressources naturelles pour leur survie. Ainsi, l'arbre et les produits forestiers sont des composantes majeures dans la satisfaction de leurs besoins essentiels et dans l'élaboration de composés à effets thérapeutiques. Mais malgré les progrès de la médecine moderne les maladies cardiovasculaires (MCV) perpétuent dans les pays occidentaux et sont même responsables de la majorité des décès, avec 16,7 millions de décès dans le monde en 2003 selon l'OMS (29,2 % de la mortalité totale). La forme la plus fréquente, l'hypertension artérielle cause près de 17 millions de décès chaque année [44]. Elle serait la cause de près de la moitié des accidents vasculaires cérébraux et des accidents cardiaques dans le monde [63]. C'est pourquoi il nous semble logique de proposer une alternative consistant à développer une nouvelle approche thérapeutique basée sur l'utilisation des plantes de la pharmacopée traditionnelle. C'est tout le sens de notre étude qui s'inscrit dans le contexte du développement et de la valorisation des produits locaux en Afrique. En effet elle a été menée sur une plante de la pharmacopée sénégalaise, *Adansonia digitata* plus connu sous le nom de Baobab représentant l'emblème de la nation sénégalaise avec comme objectif, de mettre en évidence ex-vivo les effets vasorelaxants de l'extrait brut hydro-éthanolique des Feuilles sur des artères coronaires de porcs et de mettre en évidence les mécanismes impliqués.

Notre étude comprendra **deux parties**.

La première partie concernant les **rappels bibliographiques** sera réparti en trois chapitres à savoir les généralités sur le vaisseau, la physiopathologie de l'hypertension artérielle et enfin l'étude ethno botanique de la plante.

La deuxième partie concernant le **travail expérimental** comportera trois chapitres : la méthodologie générale, les résultats et la discussion.

Une note générale mettant en exergue les points saillants de cette étude terminera ce document en guise de conclusion.

**PREMIERE PARTIE : RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES**

**CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE
VAISSEAU**

I-STRUCTURE DU VAISSEAU

Le sang est transporté dans l'organisme par un réseau de vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins constituent un circuit fermé, à l'intérieur duquel le sang circule et se distribue à tout l'organisme. On distingue trois types de vaisseaux sanguins :

- **Les Artères** qui transportent le sang du cœur vers la périphérie,
- **Les Capillaires** où se font les échanges entre le sang et le liquide interstitiel. Ils constituent également le lien entre les Artéries et les Veinules.
- **Les Veines** qui ramènent le sang vers le cœur.

A l'exception des capillaires, ils sont tous composés d'une paroi vasculaire organisée en trois tuniques distinctes, de l'intérieur vers l'extérieur : l'Intima, la Média et l'Adventice. L'importance et la complexité de ces trois tuniques dépendent du vaisseau sanguin.

I-1 L'Intima

L'intima est principalement constituée de l'intérieur vers l'extérieur, d'une monocouche de cellules endothéliales et d'une fine couche de tissu conjonctif. Ces cellules endothéliales sont directement en contact avec le sang circulant et donc avec les métabolites, les hormones, et tout ce que peut transporter le sang. Cette couche est identique quel que soit le territoire vasculaire et il y a très peu de différences dans sa structure. Il faut noter cependant que dans les artères élastiques, l'intima, très épaisse peut contenir des cellules musculaires lisses particulières dites myointimales. Quel que soit le diamètre de la paroi, il y a toujours une seule couche de cellules endothéliales. Ces cellules endothéliales sont en forme de losange et leur juxtaposition constitue une mosaïque. Leur grand axe est allongé dans le sens de l'écoulement sanguin et cette orientation est déterminée par les forces de cisaillement appliquées à leur surface [67].

I-2 La Média

La média contient exclusivement des cellules musculaires lisses et des constituants extracellulaires : fibres élastiques, fibrilles d'élastine, faisceaux et fibrilles de collagène, protéoglycane. Cette couche est très variable selon les différents territoires vasculaires, et la présence et l'organisation aussi bien des fibres élastiques que des cellules musculaires lisses varient selon la fonction des vaisseaux. Dans les artères élastiques (artères brachio-céphaliques, artères sous-clavières, carotides,iliaques, artères pulmonaires et aorte), la média est constituée de plusieurs lames élastiques concentriques entre lesquelles on retrouve les CML. Le nombre de ces lames élastiques est fonction du diamètre de l'artère. Les CML et les lames élastiques forment une unité lamellaire [81]. Le nombre d'unités lamellaires est proportionnel au diamètre du vaisseau, et augmente progressivement avec le poids et la taille chez les différents animaux. Cette organisation en structure lamellaire n'existe que dans les artères élastiques, les artères musculaires ne possédant pas cette architecture.

I-3 L'Adventice

L'adventice est peu ou très présent selon le type de vaisseaux. En général, l'adventice est constituée de fibres de collagène. Elle contient également quelques fibres élastiques épaisses et des fibroblastes. Son organisation est à peu près la même quel que soit le type de vaisseau. Cependant, dans les veines, très souvent la média et l'adventice sont difficiles à distinguer [64].

I-4 Le Vaso vasorum

Les vaisseaux, comme tous les autres organes, sont constitués de cellules (endothéliales et musculaires) qui doivent recevoir des nutriments et de l'oxygène (O₂) et rejeter des déchets. La proximité immédiate du sang circulant fait que la plupart du temps, les cellules vasculaires effectuent directement leurs échanges avec le sang circulant. Pour les vaisseaux de gros diamètre, la nutrition des cellules constituant la paroi vasculaire est assurée à la fois par le sang

circulant dans le vaisseau mais aussi à partir d'un système capillaire : le **vaso vasorum**. Ce réseau capillaire va apporter des nutriments aux cellules les plus éloignées de la lumière du vaisseau. Il est présent dans toutes les artères comportant plus de 29 unités lamellaires [84]. Le vaso vasorum peut en outre apporter un certain nombre de médiateurs et d'hormones en contact plus ou moins direct avec les CML des artères les plus grosses.

I-5 L'Innervation

Les vaisseaux sont innervés par des fibres nerveuses dont les afférences aboutissent à la limite du média et de l'aventice. Selon le modèle proposé par Burnstock et Iwayama (1971), l'arborisation terminale de l'axone forme un réseau péri vasculaire, qui va faire que toute la tunique musculaire va répondre à un stimulus et non pas chaque CML individuellement. Ces fibres nerveuses agissent directement sur les CML de la couche la plus externe du média puis la transmission de l'excitation se fera de proche en proche par couplage électrique entre les cellules. La densité de l'innervation est inversement corrélée à la taille mais aussi à la résistance du vaisseau. Ainsi, ce sont les petites artéries pré-capillaires qui sont les plus innervées, ce qui en fait les principales responsables de la résistance vasculaire périphérique. Si la plupart des nerfs vasomoteurs sont noradrénergiques, des terminaisons cholinergiques existent également. D'autres terminaisons ont été mises en avant : elles sont souvent purinergiques, mais peuvent aussi libérer d'autres substances, principalement le peptide vasoactif intestinal (VIP), l'histamine et la dopamine. La sérotonine, la substance P, les enképhalines pourraient aussi être des neurotransmetteurs vasculaires. Enfin, l'action du neuropeptide Y (NPY) comme co-neurotransmetteur du système adrénnergique est bien documentée. Il est libéré avec la noradrénaline dont il renforce l'action, directement en stimulant des récepteurs spécifiques [15].

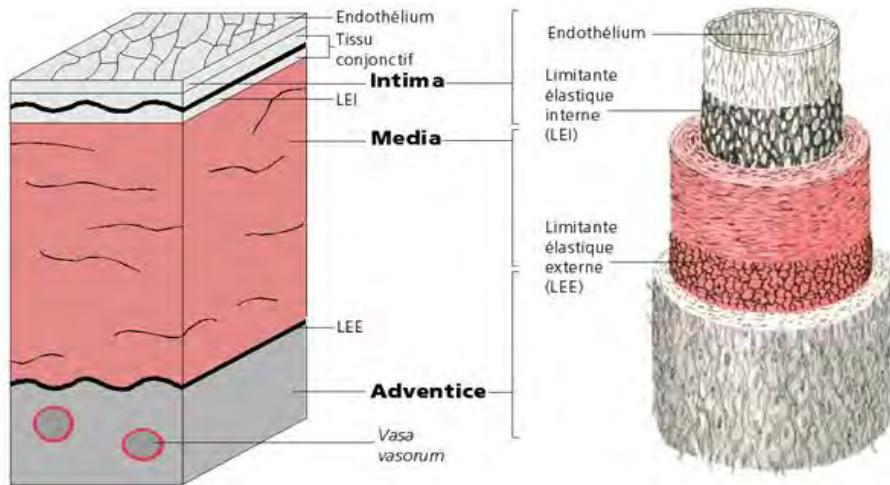


Figure 1 : Structure de la paroi artérielle [83]

II-ORGANISATION FONCTIONNELLE DE LA PAROI VASCULAIRE

II-1 L'Endothélium

L'endothélium est un composant de la tunique interne, c'est une monocouche de cellules tapissant la paroi de l'intima. Pendant de nombreuses années, l'endothélium a été considéré comme une simple barrière mince, sélective, prévenant le passage de macromolécules du sang vers le milieu interstitiel. Grâce aux travaux de Furchtgott [29], l'endothélium est actuellement considéré comme un organe multifonctionnel. En effet dans les années 1980, Furchtgott et Zawadzki mettront en évidence le rôle physiologique actif de l'endothélium dans les préparations d'artères isolées de lapin, en mettant en exergue le rôle principal de l'endothélium à la réponse relaxante de l'acétylcholine (Ach). Ainsi, il fut démontré qu'en présence d'un endothélium intact, l'Ach entraînait une relaxation dose dépendante et par ailleurs qu'en l'absence d'endothélium, on notait une perte de la relaxation induite par l'Ach. Afin d'expliquer ce phénomène, il fut émis l'hypothèse selon laquelle une ou plusieurs substances libérées par l'endothélium agiraient comme médiateur de la réponse vasorelaxante à l'Ach [28]. Cependant, ce vasodilatateur ne put être identifié chimiquement, ce n'est que bien plus tard qu'il fut baptisé EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor). Depuis peu, l'EDRF a été identifié comme étant le

monoxyde d'azote (NO). A côté du NO, plusieurs autres substances vasoactives, produites et libérées par l'endothélium ont été caractérisées. Il s'agit des prostacyclines, de l'EDHF (endothelium derived hyperpolarising factor), de l'endothéline etc... Elles jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire. L'endothélium joue un rôle actif et essentiel dans le contrôle du tonus vasculaire, en secrétant divers agents vasodilatateurs et des facteurs vasoconstricteurs dont l'équilibre permanent détermine le tonus vasculaire basal. Ces facteurs sont synthétisés et secrétés à la suite de stimuli physiques (forces de cisaillement) ou biochimiques (peptides, neuroamines) [23].

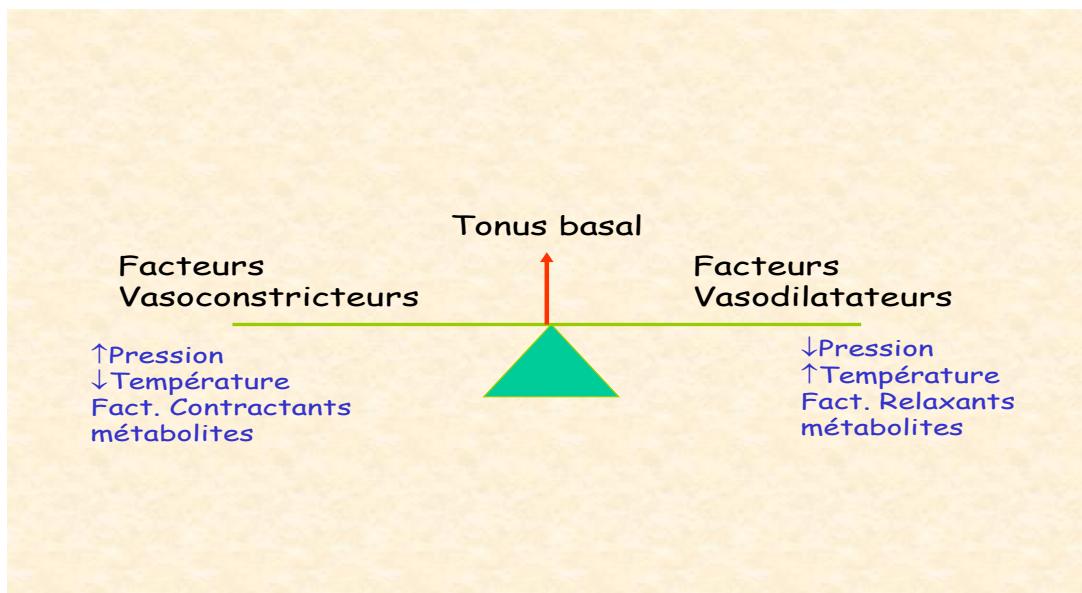


Figure 2 : Contrôle de la vasomotricité par l'endothélium vasculaire [83]

Les différentes substances vasoactives secrétées par l'endothélium sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau I : Principales substances vasoactives secrétées par l'endothélium.

Substances vasorelaxantes	Substances vasoconstrictrives
NO	ET-1
Prostacycline	Prostaglandine
EDHF	Peroxyde d'hydrogène
Bradykinine	Thromboxane
	Radicaux libres
	Leucotriene

II-1-1 Les facteurs vasorelaxants

II-1-1-1 Le Monoxyde d'Azote (NO)

Du fait de ses propriétés physicochimiques (faible PM, lipophilie), le NO diffuse à travers les parois et sa demi-vie est de l'ordre de la seconde. En effet, le NO est rapidement converti en nitrites puis en nitrates, lesquels sont les produits stables de son métabolisme.



a -Biosynthèse du NO

Le NO est une molécule endogène libérée par les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules du foie et les neurones [68, 69, 70]. Le NO est synthétisé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal chimiquement équivalents du groupement guanidine de la L- arginine, d'une part, et de l'oxygène moléculaire (O₂), d'autre part sous l'action catalytique de la NO synthase (NOS), dont l'activité enzymatique dépend de nombreux cofacteurs: NADPH, FAD, FMN, BH4, et calmoduline (CAM) (Figure 3) [55].

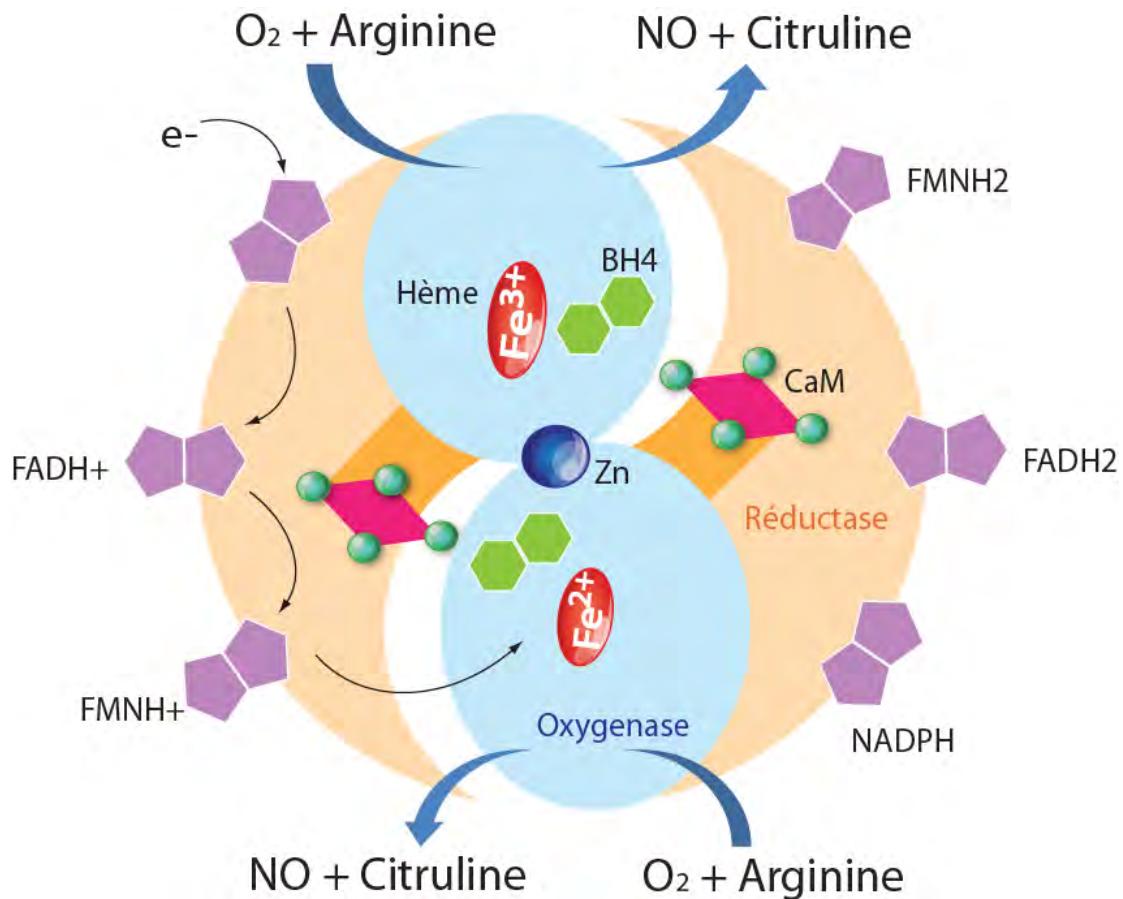


Figure 3 : Biosynthèse du NO. [83]

L'autre produit de synthèse, formé de manière stoechiométrique avec le NO, est la L-citrulline, qui dérive de la L-arginine, d'abord hydroxylée en N-hydroxy-L-arginine.

La réaction de biosynthèse du NO et de la L-citrulline à partir de la L-arginine et de l'O₂ est sous la dépendance d'une famille d'enzymes, les NOS, dont il existe au moins trois isoformes. Ces trois isoformes, codées par trois gènes distincts localisés sur les chromosomes 7, 12 et 17, diffèrent entre elles par leurs localisations cellulaires, leurs fonctions et leurs caractéristiques biochimiques.

Les isoformes présentes dans les cellules endothéliales (NO_{SE} ou NOS₃), d'une part, et les cellules nerveuses (NO_{SN} ou NOS₁), d'autre part, appartiennent à la famille des NOS **constitutives**, c'est-à-dire celles dont

l'expression, normalement présente à l'état physiologique, permet la synthèse du NO respectivement en tant que médiateur paracrine de la relaxation du muscle lisse vasculaire et en tant que neurotransmetteur. A l'inverse, l'iso forme macrophagique appartient à la famille des NOS **inductibles** (NOS_i ou NOS₂), c'est-à-dire celles dont l'expression normalement absente à l'état physiologique ne se manifeste que dans des états pathologiques. La NOS₃ est activée principalement par les forces de cisaillement ou par la stimulation des récepteurs membranaires par des agonistes entraînant une augmentation de la concentration de calcium à l'intérieur de la cellule endothéiale. Bien que normalement présente dans la cellule (endothéiale ou neuronale), l'isoforme constitutive de la NOS n'est pas active en l'absence d'une augmentation transitoire du calcium intracellulaire et de l'activation de la calmoduline qui en résulte.

L'activité de la NOS constitutive se traduit par la production d'une faible quantité de NO pendant une période brève. A l'opposé, l'induction du gène codant la NOS_i donne lieu à la synthèse *de novo* de cette protéine par activation transcriptionnelle. La NOS_i, une fois produite par la traduction de l'ARN messager en protéine, devient continuellement active du fait de sa liaison quasi irréversible à la calmoduline. Ceci explique la relative indépendance de cette iso forme par rapport au calcium intracellulaire.

Les principales caractéristiques de ces iso formes sont résumées dans le tableau II.

Tableau II: Différentes caractéristiques des 3 types de la NOS

	NOS₁ ou NOS_n	NOS₃ ou NOSe	NOS₂ ou NOSi
Type	Constitutive		Inductible
Localisation	Neurones et cellules épithéliales	Cellules endothéliales	Macrophages
Activation	Augmentation de la concentration cellulaire du Ca _i		Expression stimulée par les cytokines
Cofacteurs	NADPH, FAD, FMN, BH4 et Hème		

Le stimulus physiologique le plus important de la production de NO par les cellules endothéliales est lié au frottement du sang sur l'endothélium (forces de cisaillement ou « shear stress »).

En cas de hausse du débit sanguin, ces contraintes de cisaillement que subissent les cellules endothéliales vont être augmentées. Dans ce cas, la production de NO par ces cellules va augmenter afin de dilater le vaisseau pour diminuer ces contraintes [46].

b- Régulation de la synthèse du NO

Les mécanismes régulant la synthèse du NO sont complexes. Des médiateurs comme l'Ach, l'histamine, la sérotonine, l'adénosine, la bradykinine activent la NOs constitutive, déjà présente dans la cellule. Ainsi, l'Ach active des récepteurs muscariniques liés aux protéines G qui, par l'intermédiaire de la phospholipase C et la formation d'IP3, provoquent une augmentation du calcium intracellulaire, lequel en s'associant à la calmoduline active la NOs [11]. Une autre voie d'activation de la NOSe a récemment été démontrée. Elle est dépendante du calcium et fait intervenir la voie phosphoinositide-3-kinase (PI3kinase)/Akt aboutissant à la phosphorylation de la NOs sur le résidu sérine 1177. Cette voie PI3-kinase /Akt est impliquée dans l'activation de la NOSe en réponse aux forces de cisaillement qu'exerce le flux sanguin sur la surface lumineuse des cellules endothéliales, ou aux facteurs humoraux tels le VEGF, les œstrogènes, ou encore aux espèces réactives de l'oxygène (ERO) [69].

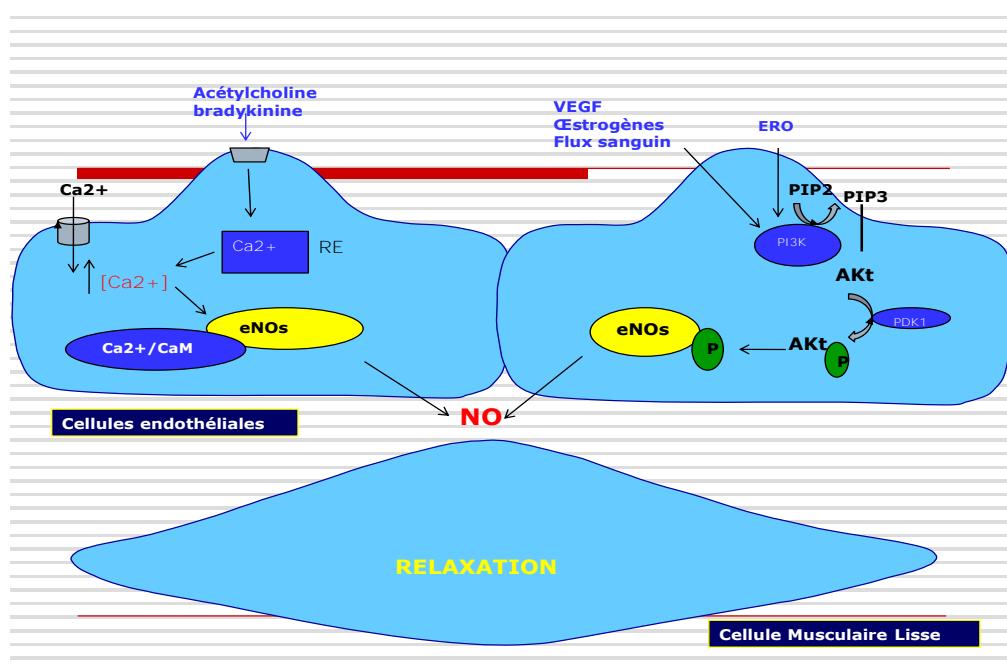


Figure 4 : Voies de synthèse du NO [83]

c- Libération du NO

Dès sa synthèse, le NO diffuse librement à travers les membranes cellulaires. Synthèse et libération sont simultanées et il n'y a pas de stockage de NO dans les tissus [19].

Il y a une libération basale continue de NO qui, par la vasodilatation qu'il exerce, participerait par la suite à la régulation de la pression [69]. Au niveau des cellules musculaires lisses, le NO se lie à la guanylate cyclase soluble intra cytoplasmique qui produit alors de grandes quantités de GMPc, ce qui a pour effet d'induire une vasodilatation [37]. Certains agonistes comme l'Ach sont en mesure d'augmenter la production endothéliale de NO et donc de moduler le tonus vasculaire. Certains agents pharmacologiques sont des donneurs de NO et peuvent stimuler directement la guanylate cyclase soluble sans pour autant activer la NOS et de ce fait entraîner une vasodilatation indépendante de l'endothélium. Il s'agit de :

- Nitroprussiate de sodium (SNP) ;
- Diéthylamine Nonoate (DEA-NO), Glycéryl trinitrate (GTN) ;
- S-nitroso-N-Acetyl Penicillamine (SNAP).

La biodisponibilité du NO est dépendante de son taux de production et d'inactivation qui survient généralement par sa liaison avec des espèces réactives de l'oxygène [28].

d- Mécanismes d'action du NO

L'activité cellulaire du monoxyde d'azote passe par 2 voies essentielles, celle qui consiste en la production du Guanosine mono phosphate cyclique intracellulaire (GMPc) à partir de la Guanosine tri phosphate (GTP), et la formation de peroxynitrites cytotoxiques. Le NO a une grande affinité pour le

fer ; il module l'activité de diverses enzymes contenant du fer. C'est ainsi qu'il active la guanylate cyclase soluble, enzyme héminique (GCs) provoquant la transformation du GTP en GMPc [19]. Le GMPc active une protéine kinase G (PKG), qui va phosphoryler la phosphatase des chaînes légères de myosine (MLCP) [46]. Celles-ci étant ainsi activées, déphosphorylent les chaînes légères de myosine (MLC), diminuant l'état contracté de la cellule, c'est-à-dire, relaxant la cellule, car il n'y a plus d'interaction actine myosine.



La phosphorylation de la PKG est aussi responsable d'une diminution de la concentration en Ca^{2+} intracytosolique disponible en favorisant le recaptage du Ca^{2+} par les SERCA (Sarcoplasmic Endoplasmic-Reticulum Ca-ATPase). [49] Les effets cellulaires des mécanismes du NO indépendants du GMPc découlent de l'interaction du NO avec d'autres cibles que la Guanylate cyclase soluble. En effet, le NO peut interagir avec des anions super oxydes produits par diverses oxydases notamment les NOS découplés (dans des situations de déficit du substrat ou encore des cofacteurs d'activation [52]. Le peroxynitrite (OONOO^-), produit de combinaison du NO et de l'anion super oxyde (O^{2-}) est une molécule cytotoxique très réactive et impliqué dans de nombreuses pathologies (athérosclérose, maladies neurodégénératives) .Le peroxynitrite induit l'oxydation et la nitration de molécules d'intérêt biologique affectant ainsi leurs fonctions. Les cibles intracellulaires du peroxynitrite comprennent les thiols et les centres des métaux lourds. Une autre activité du peroxynitrite, implique la formation de radicaux hydroxyles (OH^-) qui peut initier toute une chaîne de réactions radicalaires comme la peroxydation lipidique [83].

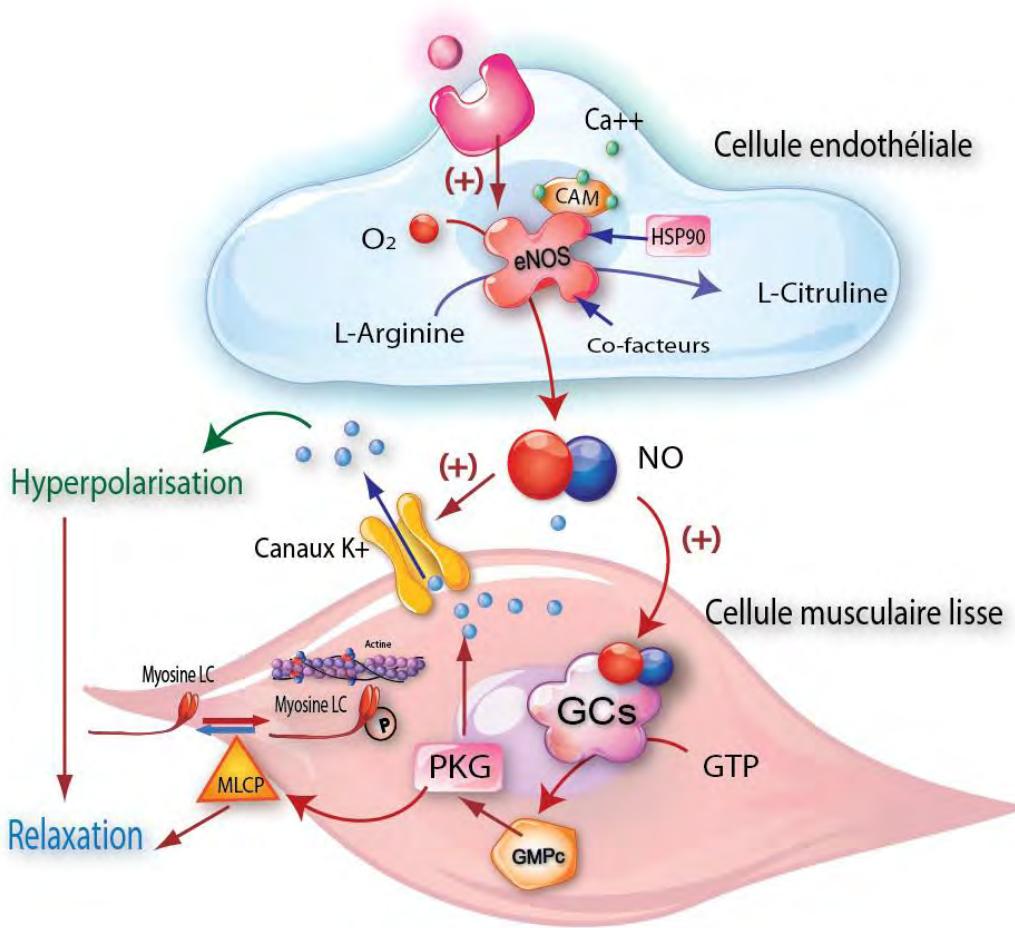


Figure 5 : Schéma récapitulatif de la biosynthèse et du mécanisme d'action du NO [83]

e- Rôles physiologiques du NO d'origine endothéliale

Le NO d'origine endothéliale exerce localement des effets multiples (**figure 6**). Il peut diffuser vers les couches cellulaires sous-jacentes. Le NO inhibe le tonus vasculaire, la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses ainsi que la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire. Le NO peut aussi diffuser vers le lumen des vaisseaux sanguins où il contribue au maintien de la fluidité sanguine [70]. Le NO inhibe l'adhésion des plaquettes sanguines et des leucocytes aux cellules endothéliales. De plus il prévient l'agrégation plaquettaire et facilite la dissolution d'agrégrats plaquettaires [69].

Le NO exerce vraisemblablement son rôle régulateur sur l'hémostase uniquement à l'interface de la surface lumineuse des cellules endothéliales et du sang, car il est rapidement capté par l'hémoglobine des hématies et est inactivé par les radicaux oxygénés tels que les anions superoxydes. Le NO peut également affecter l'activité du système fibrinolytique en régulant la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et de l'inhibiteur tissulaire du plasminogène de type 1 le PAI-1, mais aussi l'expression de divers gènes pro-athérosclérotiques comme le Monocyte chemoattractantproteine1 (MCP1) et le facteur tissulaire [29].

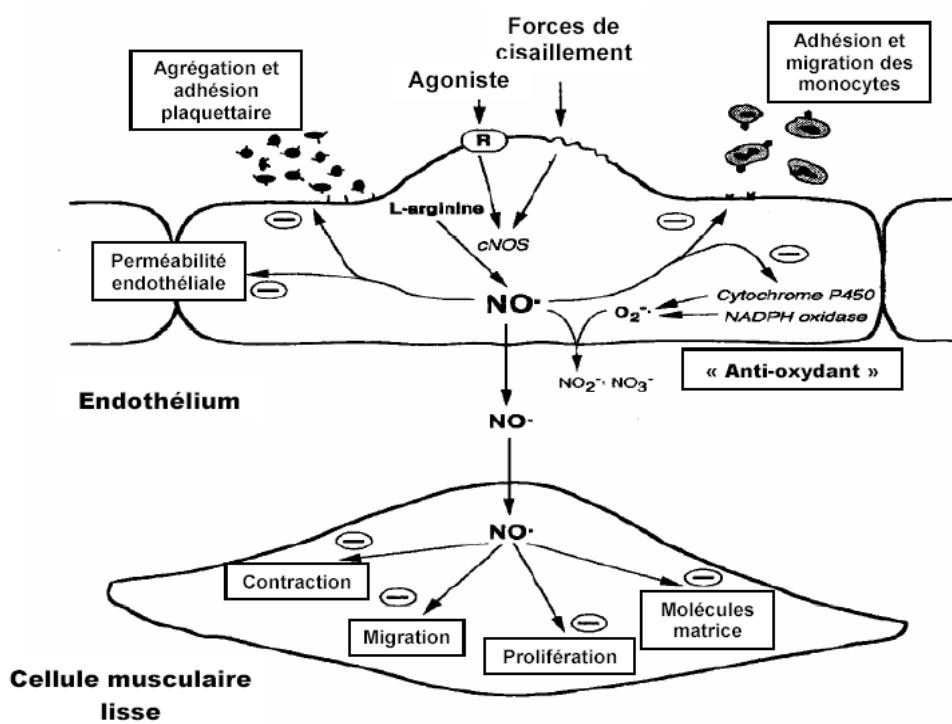


Figure 6 : Effets physiologiques du NO endothérial d'après Valérie Schini-Kerth [83]

II-1-1-2 Les prostacyclines

La prostacycline est un membre de la famille des lipides appelés les eicosanoides. Elle est synthétisée au niveau des cellules endothéliales mais également, au niveau d'autres types cellulaires.

a- Biosynthèse

La synthèse de prostacycline est régulée par 2 étapes limitantes : la libération d'acide arachidonique des phospholipides membranaires par la phospholipase A2 et la conversion de cet acide arachidonique en précurseurs de prostanoides (PGH2) par la cyclooxygénase (cox). L'acide arachidonique va être transformé par la COX-1 en PGG2, un endopéroxyde cyclique instable. A son tour, PGG2 est converti en PGH2 par une réaction peroxydase. Ce composé est également instable et va subir une isomérisation catalysée par la PGI2 synthase aboutissant à la formation de PGI2 dont la demi-vie dans les conditions physiologiques est d'environ 3 min [84].

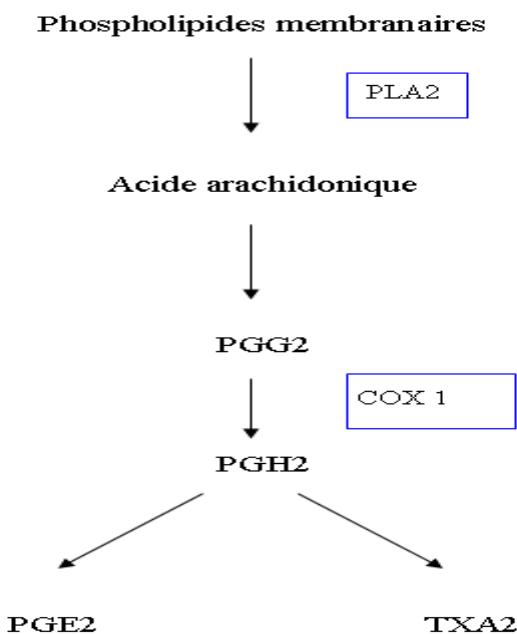


Figure 7 : Biosynthèse des eiconasoides [83]

b- Rôles et mécanismes d'action

Tout comme le NO, la PGI2 est un puissant vasodilatateur et un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales mais également aux cellules musculaires lisses [49]. On lui attribue également des effets anti-prolifératifs au niveau des cellules lisses vasculaires. De plus, le NO et la PGI2 vont pouvoir exercer des effets

synergiques sur ces différentes cibles. Une fois synthétisée, la PGI2 va diffuser librement et venir se lier au niveau de récepteurs à la prostacycline, des récepteurs à sept domaines transmembranaires que l'on trouvera au niveau des cellules cibles [73]. Ces récepteurs vont activer l'adényl cyclase localisée au niveau membranaire, et il en résulte une augmentation de la formation d'AMP cyclique. L'AMP cyclique ainsi produit active la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique capable d'induire notamment la relaxation des cellules musculaires lisses [1]. D'autre part, la PGI2 est également capable d'activer différents canaux ioniques tels que les canaux potassiques dépendants de l'ATP, les canaux potassiques dépendants du calcium à large conductance, les canaux potassiques à rectification entrante et les canaux potassiques voltage dépendants participant tous à la relaxation du muscle lisse vasculaire [24]. Par ces effets sur les plaquettes et sur le tonus vasculaire, la PGI2 est un puissant facteur anti-thrombotique. En revanche dans certains cas, la prostacycline peut avoir des effets vasoconstricteurs [31].

II-1-1-3 Les substances hyperpolarisantes dérivées de l'endothélium : EDHF

En plus de l'action vasorelaxante du NO et de la prostacycline, il existe un autre mécanisme de relaxation induit par des agents vasoactifs, tels que l'acétylcholine et la bradykinine, dépendants de l'endothélium. Il se caractérise par une hyperpolarisation du muscle lisse induite par des facteurs libérés par l'endothélium (EDHF : endothelium-derived hyperpolarizing factor). Ce mécanisme persiste après l'inhibition des voies impliquant la NOS et les COX mais se trouve inhibé par l'application d'inhibiteurs de canaux potassiques, suggérant que l'hyperpolarisation passe par l'activation de ceux-ci [62]. L'identité de ces facteurs endothéliaux est encore mal définie et fait l'objet de nombreuses investigations. Dans tous les cas, il y a une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire de la cellule endothéliale. Cette

augmentation est associée au niveau des artères à une activation des canaux IKCa menant à une hyperpolarisation des cellules endothéliales et à une augmentation de la concentration extracellulaire en potassium [20]. Cette hyperpolarisation est transmise sur une distance relativement longue d'une part entre les cellules endothéliales par les gaps Junction et d'autre part par les canaux de la famille des Kir (Kir2.1) exprimés au niveau endothérial et activés par l'augmentation en potassium extracellulaire. Ces derniers permettent ainsi d'amplifier le signal ionique déclenché par d'autres conductances potassiques et participent à la transmission de l'hyperpolarisation le long des cellules endothéliales de la microcirculation [22].

Au moins 3 voies de transmission de l'hyperpolarisation vers les myocytes vasculaires sont concernées par le mécanisme d'EDHF :

- La phase d'hyperpolarisation pourrait être transmise au muscle lisse par les ions K⁺ libérés par les canaux IKCa des cellules endothéliales en activant les canaux Kir et la pompe Na⁺/K⁺ATPase des myocytes. L'ion K⁺ pourrait donc agir comme un EDHF et constituer la première voie comme indiqué sur la **Figure 8** [22].
- La transmission de l'hyperpolarisation et du signal vasorelaxant aux myocytes vasculaires serait aussi permise par la présence de jonctions myoendothéliales (myoendothelial gap junction) correspondant à la deuxième voie indiquée. Ces contacts s'établissent de manière discontinue au travers de la lame élastique interne et sont d'autant plus exprimés que le diamètre des vaisseaux diminue [22]. Les variations du potentiel de membrane des cellules endothéliales sont transmises aux myocytes, qui sont connectés entre eux par les gaps Junction, induisant une coordination des

réponses entre les cellules endothéliales et les myocytes menant à la modulation globale du tonus vasculaire [20].

Enfin, des études récentes ont proposé l'existence d'une troisième voie possible impliquant des produits du métabolisme de l'acide arachidonique par le cytochrome P-450 monooxygénase au sein de la cellule endothéliale, les acides epoxyeicosatriènoïques (EETs) (Figure 9). Ils joueraient le rôle d'EDHF en permettant d'induire, suite à leur libération, une vasorelaxation soit par l'activation des canaux BKCa par l'intermédiaire d'une protéine G ($G_{s\alpha}$) soit par l'activation des canaux Kir et de la pompe Na^+/K^+ -ATPase des myocytes. Une activation indirecte des BKCa par les TRPV4 est aussi observée menant là aussi à une hyperpolarisation du myocyte [16].

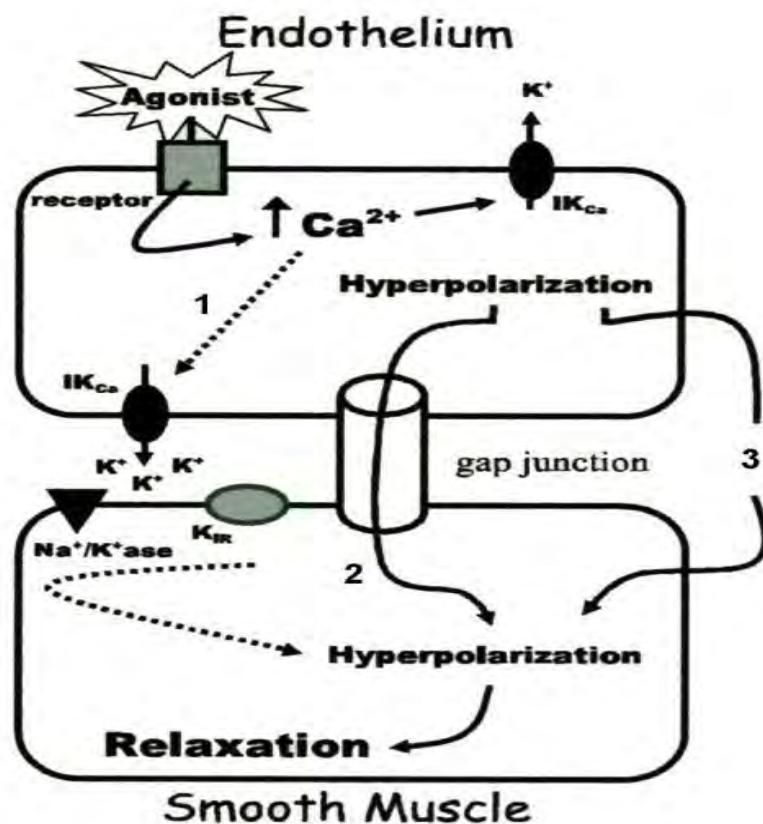


Figure 8 : Vasodilatation par l'EDHF des vaisseaux [83]

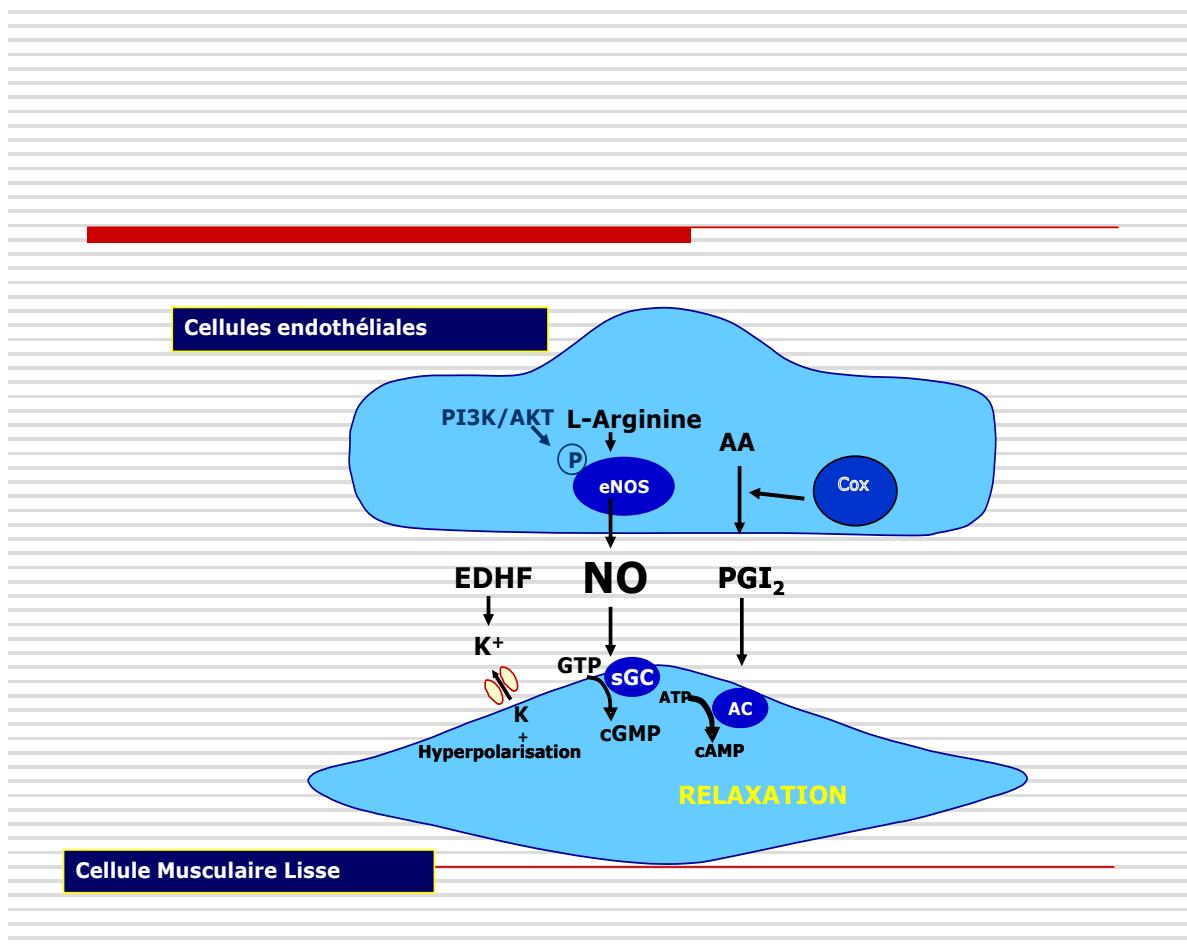


Figure 9 : Schéma récapitulatif des facteurs vasorelaxants endothéliaux (biosynthèse et mécanisme d'action) [83]

II-1-2 Les facteurs vasoconstricteurs

II-1-2-1 Endothélines

La famille des endothélines comprend trois peptides: endothéline-1 (ET₁), endothéline-2 (ET₂) et endothéline-3 (ET₃). Ces 3 peptides ont tous 21 acides aminés, dont les séquences ne diffèrent entre elles que sur quelques résidus. Les principales particularités entre ces trois isoformes tiennent de leur profil d'expression tissulaire et de leur affinité pour les deux récepteurs membranaires de l'endothéline: le récepteur ET-A et le récepteur ET-B.

L'endothéline 1 (ET₁), identifiée par Yanagisawa en 1988 dans les cellules endothéliales d'aorte de porc, est le plus puissant vasoconstricteur connu jusqu'à présent [83].

a- Biosynthèse de l'ET₁

Les endothélines sont synthétisées principalement par les cellules endothéliales mais elles sont aussi produites par les leucocytes, les macrophages, les cellules musculaires lisses, les cardiomyocytes et les cellules mésangiales [59].

L'ET₁ provient d'un précurseur, le prépro-ET₁ (Figure 10). Après le clivage d'un peptide signal, le prépro-ET₁ est converti en un intermédiaire biologiquement inactif de 38 acides aminés, le Big ET₁, par une enzyme de type convertase. Le Big ET₁ est ensuite clivé au niveau du pont Trp21-Val22 pour donner l'ET-11-21. Cette réaction est catalysée par une enzyme de conversion, l'Endothelin Converting Enzyme-1 (ou ECE-1) dont il existe 4 isoformes (a, b, c et d) dont la traduction protéique s'effectue à partir d'ARN messagers provenant d'épissage alternatif à partir d'un gène unique.

D'autres enzymes, comme les chymases et les métalloprotéases autres que les ECE peuvent également convertir le Big ET₁ en ET₁. Par ailleurs les chymases clivent le pont Tyr31-Gly32, aboutissant à la synthèse d'un peptide de 31 acides aminés, l'ET-11-31, dont le rôle physiologique est inconnu [36].

b- Libération de l'ET-1

Après sa synthèse, l'ET₁ n'est pas stockée dans les vésicules de sécrétion à l'intérieur des cellules endothéliales. Cependant la cascade de réactions aboutissant à la synthèse de l'ET₁ à partir du gène codant son précurseur, le prépro-ET₁ s'effectue en quelques minutes permettant un ajustement très rapide de la production d'ET₁.

L'ET₁ est principalement libéré dans le milieu extracellulaire par le pôle basal des cellules endothéliales, en regard des cellules musculaires lisses, suggérant un mécanisme d'action essentiellement paracrine lorsque l'ET₁ se lie aux récepteurs du muscle lisse vasculaire. Cependant, une action autocrine de l'ET₁ est également possible lorsqu'il active des récepteurs endothéliaux [59].

c- Mécanismes d'action

L'ET₁ exerce ses effets en se liant à des récepteurs membranaires dont il existe deux types distincts: le récepteur ET-A et le récepteur ET-B. Tous deux appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, couplés aux protéines G. Le récepteur ET-A possède une affinité 100 fois plus grande pour l'ET₁ et l'ET₂ que pour l'ET₃. Le récepteur ET-B possède la même affinité pour les trois iso-formes d'endothéline. La liaison de l'endothéline à son récepteur active une protéine G, de type Gq, couplée à la phospholipase C. Cette dernière hydrolyse des phospholipides membranaires, donnant naissance à l'inositol triphosphate (IP3) d'une part, et au 1,2-diacylglycerol d'autre part. Par des voies de transduction intracellulaires différentes, ces deux messagers intracellulaires entraînent une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et active la voie de la protéine kinase C favorisant la prolifération cellulaire [36].

Dans le système cardiovasculaire, le récepteur ET-A est exprimé principalement à la surface des cellules musculaires lisses et des cardiomyocytes tandis que le récepteur ET-B est localisé à la fois sur les cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses [11]. Le récepteur ET-B présent à la surface des cellules endothéliales jouerait un rôle dans la clearance de l'ET₁ plasmatique [86].

d- Effets cellulaires de l'endothéline

L'ET₁ participe, par son effet vasoconstricteur, à la régulation du tonus vasculaire basal et de la pression artérielle systémique [75]. In vitro, l'ET₁ active la prolifération des cellules musculaires lisses, stimule la synthèse de protéines de la matrice extracellulaire, et potentialise effets du facteur de croissance, TGF β (*Transforming Growth Factor β*) et du PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) [35]. Son pouvoir mitogénique sur les cellules musculaires lisses est dépendant de la présence respective des récepteurs ET-A et ET-B [65].

L'ET₁ possède également des propriétés pro-inflammatoires [42]. A des concentrations nanomolaires, l'ET₁ possède des effets chronotropes et inotropes [39]. L'ET₁ entraîne la synthèse du NO et de la prostacycline par les cellules endothéliales, *via* la stimulation des récepteurs endothéliaux de type ET-B [38]. Les endothélines sont impliquées dans de nombreuses pathologies où leur concentration plasmatique est élevée ; c'est le cas notamment de l'hypertension artérielle pulmonaire, de l'insuffisance cardiaque chronique aigue, de l'ischémie myocardique [28].

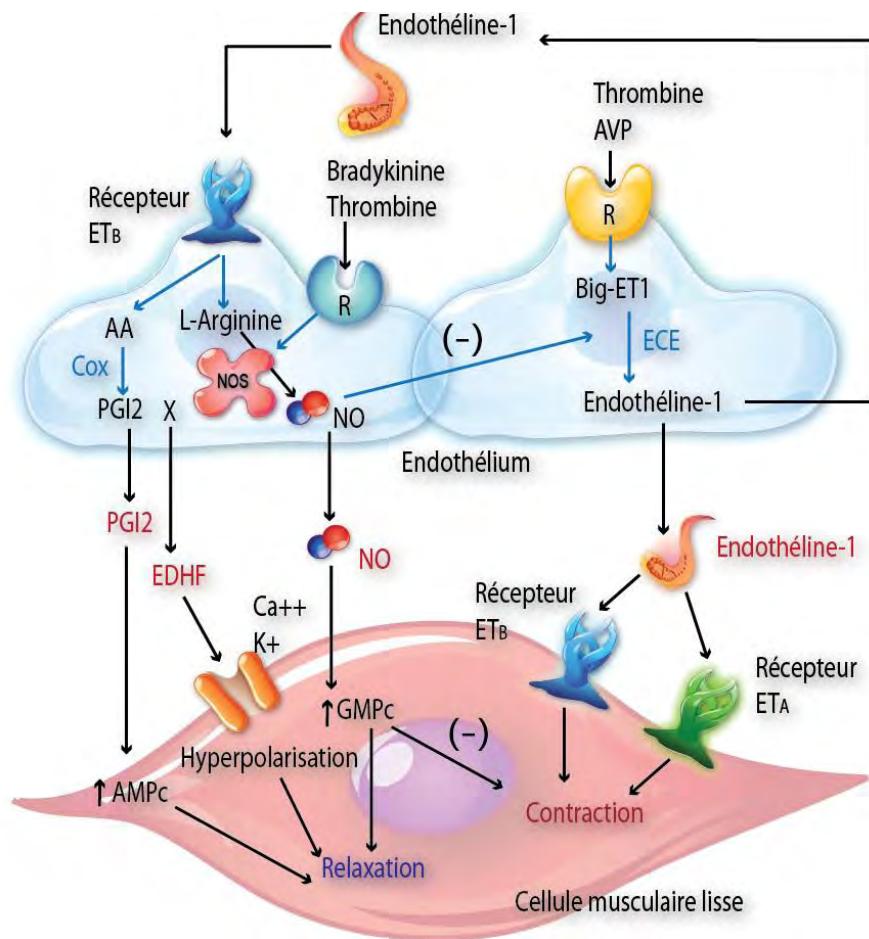


Figure 10 : Biosynthèse et effets de l'ET₁ [83]

II-1-2-2 Thromboxane A2

Au niveau de l'artère basilière de chien, l'acétylcholine induit une contraction dose dépendante. Cette contraction est abolie par la destruction de l'endothélium vasculaire montrant le caractère endothélium-dépendant de ce phénomène [72]. Cette contraction endothélium-dépendante est réduite en présence d'inhibiteurs de cyclooxygenase (cox) (aspirine, indométacine) suggérant l'implication des métabolites des cox. La contraction endothélium dépendante induite par l'acétylcholine est également atténuée en présence d'un inhibiteur de la thromboxane A2 synthétase (OKOY-046) ou d'un antagoniste des récepteurs au thromboxane A2. Parallèlement à l'acétylcholine, d'autres substances vasoactives testées telles que angiotensines I et II, l'ATP, l'histamine et la

bradykinine pouvaient entraîner une contraction endothélium-dépendante due au thromboxane A2. En plus de l'artère basilière canine, l'artère intra pulmonaire de lapin pouvait faire l'objet d'une contraction endothélium-dépendante due au thromboxane A2 [68].

II-1-2-3 Les Leucotriènes

Les travaux de Jino ont montré qu'en présence d'un inhibiteur de la NO synthase (1-NAME), l'acétylcholine entraînait une contraction dose-dépendante de l'artère coronaire de lapin [40]. Cette contraction endothélium-dépendante est atténuée en présence d'inhibiteurs de la 5-lipooxygenase [L663, 536] et [BAYX1005], d'antagonistes de récepteurs aux leucotriènes [ONO-1078 ETSET F104535] par contre elles ne sont pas affectées par la présence d'inhibiteurs de thromboxane A2 synthétase [OKY-046] et d'antagonistes aux récepteurs de thromboxane A2 [ONO-3708]. De ces résultats, il découle que la contraction endothélium-dépendante induite par l'acétylcholine avec l'artère coronaire de lapin est bien due aux leucotriènes.

Fibres cholinergiques

Le système nerveux parasympathique cholinergique innervé principalement au niveau du système vasculaire les artères cérébrales et les artères coronaires. Ces fibres ne sont pas spontanément actives, mais vont libérer de l'acétylcholine (Ach) en cas de stimulation. L'Ach agit ensuite au niveau des récepteurs muscariniques sur la CMLV mais aussi sur les cellules endothéliales. Sur les CMLV, l'activation de récepteurs muscariniques de type M3 induit une élévation du Ca^{2+} cytoplasmique consécutive à l'activation d'une PLC, qui va aboutir à une contraction de la cellule. Cependant, au niveau des cellules endothéliales, l'Ach provoque une libération de NO, aboutissant à la vasorelaxation. L'Ach en injection intraveineuse provoque ainsi une baisse de la pression artérielle par vasodilatation nette. L'effet des afférences parasympathiques est moins univoque il serait vasodilatateur dans le cas où

l'épaisseur de la média est faible ou lorsque la libération d'Ach est abondante, permettant la diffusion de l'Ach vers les cellules endothéliales. Cet effet vasodilatateur pourrait aussi être dû à une diminution de la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques (par effet sur des récepteurs muscariniques pré-sympathiques). Sur les CML non vasculaires comme, par exemple, les CML gastro-intestinales ou bronchiques, l'Ach a des effets clairement constricteurs. C'est donc la présence des cellules endothéliales qui est responsable de son effet vasodilatateur.

II-2 Le muscle lisse vasculaire

II-2-1 Mécanisme de vasomotricité de la Cellule musculaire lisse vasculaire

L'état de contraction des CML dépend de la concentration en Ca^{2+} cytoplasmique et de la sensibilité de l'appareil contractile au calcium. La CML doit être capable d'augmenter la concentration de Ca^{2+} rapidement, et de la diminuer tout aussi rapidement. Il s'avère que la concentration de Ca^{2+} cytoplasmique est plus faible que la concentration extracellulaire et que la concentration à l'intérieur des stocks intracellulaires (majoritairement le réticulum sarcoplasmique). La hausse du taux de Ca^{2+} va donc être un phénomène plutôt passif alors que la baisse va demander une dépense d'énergie.

a- Effets du calcium intra cellulaire

Dans les CML la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} est d'environ 0,1 μM alors que pour le compartiment extracellulaire elle avoisine 1 à 2 mM et 10 à 15 mM pour le réticulum sarcoplasmique [18]. Malgré ce gradient de concentration et un potentiel de membrane favorable (-80 mV), l'entrée du calcium dans la cellule est très faible car les canaux calciques voltage-dépendant sont fermés et que la diffusion passive à travers la bicouche lipidique est négligeable. Ce gradient de Ca^{2+} est maintenu par différents mécanismes de transport :

b- Transport de Ca²⁺ à travers la membrane plasmique

Ce transport est assuré par une Ca²⁺ -ATPase bien caractérisée [16]. Son expression est variable dans les CMLV : elle est faible ou absente dans les petits vaisseaux et plus abondante dans les CML des grosses artères ou grosses veines [48]. Cette enzyme est considérée comme étant neutre d'un point de vue du potentiel de membrane, pompant 2 ions H⁺ pour chaque ion Ca²⁺ expulsé, mais importante en ce qui concerne la régulation du pH intracellulaire [16, 17].

c- Transport à travers les membranes intracellulaires

Parmi les différentes organelles de la CMLV, les mitochondries jouent un rôle important dans l'homéostasie calcique uniquement dans les cellules avec un taux de Ca²⁺ pathologiquement élevé [79]. Le rôle possible du noyau dans le stockage du calcium intracellulaire est encore controversé, et seul le réticulum sarco/endoplasmique joue un rôle primordial dans la régulation du Ca²⁺ intracellulaire. Le réticulum sarcoplasmique (RS) ne représente que 1,5 à 7,5 % du volume cellulaire total. Il est typiquement plus abondant dans les vaisseaux toniques (comme l'aorte ou les artères élastiques) que dans les vaisseaux phasiques (comme la veine porte) où il ne représente que 1,5 à 2 % du volume cellulaire [74]. Dans les CML artérielles son abondance diminue proportionnellement à la taille de la lumière du vaisseau [78]. Le pompage du Ca²⁺ dans le réticulum est assuré par des ATPases Ca²⁺ -dépendantes du RS (Sarco Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase : SERCA) qui peuvent représenter jusqu'à 90 % des protéines de la membrane du réticulum.

II-2-2 Régulation de la vasomotricité de la CMLV

II-2-2-1 Régulation par le système nerveux sympathique

Les fibres sympathiques participent au tonus vasculaire et ont une influence vasoconstrictrice. L'existence de fibres vasoconstrictrices fut mise en évidence dès 1851 par Claude Bernard. La noradrénaline libérée au niveau des fibres post-ganglionnaires sympathiques peut agir sur des récepteurs α -adrénergiques

des cellules musculaires lisses vasculaires et provoquer une vasoconstriction. La section de l'innervation sympathique ou l'administration d' α -bloquant provoque une augmentation du flux sanguin significative : à débit constant, c'est à dire activité cardiaque constante en termes de force et de fréquence, la vitesse augmente si le calibre diminue. La vasodilatation induite par une baisse de l'activité des fibres sympathiques est importante et participe à la vasodilatation autant que l'activation du système antagoniste : le système parasympathique. A pression artérielle normale (125 mmHg/75 mmHg) les vaisseaux sont sous "tonus sympathique" : c'est le système sympathique qui est en activité. L'action de la noradrénaline sur des récepteurs de type β -adrénergique provoquerait au contraire une vasodilatation. C'est donc l'expression de l'un ou de l'autre type de récepteurs qui détermine la réponse de la CML au système sympathique. Cette distinction pharmacologique des récepteurs adrénergiques a été mise en évidence par Ahlquist dès 1948 [4].

❖ **Effets des récepteurs alpha adrénergiques**

Il existe deux types de récepteurs α -adrénergiques, les récepteurs α_1 et les récepteurs α_2 , distingués pharmacologiquement selon leurs affinités pour divers agonistes et antagonistes. Les travaux de biologie moléculaire ont démontré que les récepteurs α_1 étaient couplés à une production d'IP3 via l'activation d'une PLC par une protéine Gq/11[33]. On retrouve les récepteurs α_1 notamment sur les artères irriguant les reins, les territoires splanchniques et la peau. Dans ces organes, la fixation des catécholamines provoque une vasoconstriction et donc une diminution du débit sanguin local. Les récepteurs α_2 se retrouvent quant à eux essentiellement au niveau des veines où leur activation provoque également une faible vasoconstriction qui favorise le retour veineux. Ils agiraient en activant une protéine Gi, qui inhiberait l'activité des adenylyl cyclase (AC), mais aussi par inhibition de l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant (CCVDS), et activation des canaux potassiques [33].

❖ *Effets des récepteurs bêta adrénergiques*

Comme pour les récepteurs alpha, il existe plusieurs iso formes de récepteurs β -adrénergiques : les récepteurs $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$ [51]. On retrouve les récepteurs $\beta 1$ au niveau du cœur et des artères coronaires où la fixation des catécholamines provoque une dilatation des artères coronaires et au niveau du cœur un effet ionotrope. On retrouve les récepteurs $\beta 2$ au niveau des artères des muscles squelettiques. Tous les récepteurs β -adrénergiques sont couplés à une protéine Gs qui va activer la production d'AMPc par une AC [33]. Dans certains cas cependant, les récepteurs β -adrénergiques sont couplés à une protéine Gi qui va inhiber la production d'AMPc dans les cellules.

II-2-2-2 Régulation par le système parasympathique

Les fibres parasympathiques ont une influence vasodilatatrice. Leur rôle est moins important que celui des fibres sympathiques puisque à l'état basal, l'organisme est sous tonus sympathique. C'est encore Claude Bernard qui démontra dès 1858 l'existence d'une vasodilatation induite par la stimulation d'un nerf.

**CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE**

I-DEFINITION

Selon la société canadienne d'hypertension (2001), l'hypertension artérielle (HTA) est définie par une tension artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg. Le diagnostic d'HTA est basé sur la mise en évidence à plusieurs reprises d'une valeur anormalement élevée de la pression artérielle (PA) systolique ou diastolique [41]. La pression artérielle doit être mesurée en position assise ou allongée, après 5 à 10 minutes de repos. Les valeurs doivent être retrouvées à trois occasions différentes pour qu'on puisse parler d'hypertension artérielle (ou HTA). Le médecin mesure deux nombres :

- Celui de la pression artérielle systolique ou PAS qui reflète la pression lors de la contraction du ventricule gauche (Systole),
- La pression artérielle diastolique ou PAD qui reflète de la pression lors de la relaxation du ventricule gauche (Diastole)

Les mesures s'expriment en centimètre ou en millimètre de mercure(Hg). La tension artérielle est considérée comme élevée pour des valeurs de PAS comprises entre 120 et 139 mmHg et/ ou de la PAD entre 80 et 89 mmHg [44]. Si des valeurs augmentées ne sont retrouvées qu'occasionnellement, on parle alors d'HTA labile qui ne nécessite alors qu'une simple surveillance, éventuellement accompagnée de mesures hygiéno-diététiques. On parle d'effet blouse blanche si la tension est élevée au cabinet du médecin et normal dans la vie de tous les jours. Cette augmentation de la pression est secondaire au stress de la consultation et n'est pas anormale. Au contraire, on parle d'HTA masquée lorsque les chiffres tensionnels sont normaux au cabinet du médecin et qu'ils sont élevés autrement. Cette définition de l'hypertension artérielle repose en fait sur l'acceptabilité d'un risque plutôt que sur la normalité d'une valeur. L'hypertension artérielle n'est pas donc une maladie mais représente un facteur de risque qui, s'il est traité, permet d'éviter, dans une certaine mesure, des complications .L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé des seuils, en tenant compte à la fois des risques tensionnels

et des inconvénients liés aux traitements. Les experts de l'OMS proposent les normes suivantes (Tableau III).

Tableau III : Classification de l'Hypertension artérielle

Catégorie	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Optimale	< 120 et	
Normale	130 et/ou	< 80
Normale haute (pré-HTA)	130 – 139 et/ou	85 85 – 89
Hypertension :		
Grade 1	140 – 159 et/ou	90 – 99
Grade 2	160 – 179 et/ou	100 – 109
Grade 3	180 et/ou	110
HTA Systolique isolée	140 et \geq	< 90

II-Hémodynamie de la pression artérielle [77]

Par définition, la pression artérielle est la pression hydrostatique que le sang exerce sur la paroi d'un vaisseau sanguin. Elle atteint son point le plus élevé dans l'aorte et les grosses artères systémiques lors de la systole (contraction ventriculaire) et chute à son point le plus bas lors de la Diastole (relaxation ventriculaire). Deux facteurs fondamentaux déterminent la PA, le

débit cardiaque (DC) et la résistance périphérique (RP) selon l'équation suivante :

$$PA = DC \times RP$$

II-1 Le débit cardiaque

Le débit cardiaque est la quantité de sang propulsé par le ventricule gauche en une minute (5,5 L en moyenne). Il équivaut au volume systolique (VS), qui est la quantité de sang expulsée par la contraction du ventricule gauche à chaque systole (70-80 ml), multiplié par la fréquence cardiaque (FC), c'est-à- dire le nombre de battement cardiaques par minute.

$$DC \text{ (mL/mn)} = VS \text{ (mL/battement)} \times FC \text{ (battement/mn)}$$

II-2 La résistance périphérique

La résistance périphérique est, quant à elle, la résistance que les vaisseaux sanguins systémiques opposent à l'écoulement du sanguin. Les plus petits vaisseaux tels que les artéries sont ceux qui offrent le plus de résistance. En changeant de diamètre, ils jouent un rôle important dans la régulation de la résistance périphérique, de la pression artérielle et du débit sanguin tissulaire

III-CAUSES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

III-1 HTA essentielle

L'hypertension artérielle essentielle représente 95% des cas alors qu'une étiologie secondaire est retrouvée dans 5% des cas. En général, elle survient vers la quarantaine chez l'homme et après la ménopause chez la femme.

III-2 HTA Secondaire

Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une hypertension secondaire

III-2-1 HTA d'origine rénale

- ✓ Insuffisance rénale (secondaire à une polykystose rénale, une glomérulonéphrite, une pyélonéphrite...)
- ✓ Affection rénale unilatérale non vasculaire (pyélonéphrite unilatérale, tuberculose, hyperplasie congénitale).
- ✓ Sténose de l'artère rénale (par athérome ou fibrose). Il s'ensuit une hypo perfusion du parenchyme rénale du côté atteint, avec, pour conséquence, une augmentation d'activité du système rénine - angiotensine - aldostérone, provoquant une rétention d'eau et de sel ainsi qu'une vasoconstriction des artères.

III-2-2 HTA d'origine surrénalienne

a- Le phéochromocytome

Il s'agit d'une tumeur sécrétant en excès des catécholamines. Ces substances augmentent la fréquence cardiaque, la force de contraction du cœur et entraîne une vasoconstriction des artères ce qui provoque une hausses des chiffres tensionnels. La tumeur, le plus souvent surrénalienne, peut cependant avoir d'autres localisations.

b- Le syndrome de Cushing

Entraîne une sécrétion importante de cortisol ou de ses dérivées.

c- Le syndrome de Conn

Entraîne une sécrétion de l'aldostérone en excès, provoquant une rétention d'eau consécutive à une rétention de sodium, et une fuite de potassium.

III-2-3 Coarctation aortique

Le rétrécissement congénital de la jonction entre aorte horizontale et aorte descendante (isthme aortique) entraîne :

- Une augmentation de la pression artérielle en amont du rétrécissement, en particulier au niveau des deux bras,
- Une diminution de la pression artérielle en aval, se manifestant par des pouls fémoraux difficilement ou non perceptible.

Ce diagnostic est à évoquer systématiquement devant toute hypertension de l'enfant.

III-2-4 Grossesse

L'hypertension artérielle, apparaissant chez une femme enceinte est appelée **hypertension artérielle gravidique**. Le mécanisme précis n'est pas élucidé mais fait appel à des phénomènes hormonaux et probablement immuno-allergique.

III-2-5 Autres Causes

❖ *Endocrinien*nes :

- hyperthyroïdie, hypothyroïdie, acromégalie, hyperparathyroïdie et les causes surrénales déjà citées ci-dessus.

❖ *Médicamenteuses* :

- corticothérapie et hormones

❖ *Une tumeur cérébrale ou un accident vasculaire cérébral.*

IV-FACTEURS FAVORISANTS

Dans la grande majorité des cas, le mécanisme précis de l'HTA reste inconnu. On peut cependant déterminer un certain nombre de circonstances associées statistiquement à l'HTA. C'est ce qu'on appelle un *facteur de risque*. Ce terme implique que le lien de causalité n'est pas établi (risque seulement statistique). La coexistence fréquente de plusieurs de ces facteurs chez le même patient, en fait une maladie multifactorielle.

❖ *L'âge*

La pression artérielle augmente avec l'âge. Cette augmentation est continue pour la systolique, alors que la diastolique s'abaisse avec la soixantaine, probablement par un mécanisme de rigidification des artères. Ainsi, moins de 2% des sujets de moins de 20 ans sont hypertendus, alors qu'ils sont plus de 40% après 60 ans.

❖ *Le Sexe*

Le niveau tensionnel des hommes est supérieur à celui des femmes jusqu'à 50 ans, puis il y a inversion au-delà.

❖ *L'Hérédité*

Il existe un déterminisme génétique de l'HTA essentielle, dont la nature composite a été mise en évidence.

❖ *L'excès de sel dans l'alimentation*

L'excès de sel entraîne une élévation de la pression artérielle.

❖ *L'obésité*

L'indice de masse corporelle (IMC) est fortement corrélé au niveau tensionnel. Chez les obèses hypertendus, une perte de poids s'accompagne d'une diminution de la tension artérielle. Ainsi une diminution de 10Kg de poids entraîne une baisse de 20 mmHg pour la P.A.S. Chez les sujets ayant un IMC supérieur à 25Kg / m², le risque de coronaropathie est 70% plus élevé.

❖ *Le Diabète*

Les sujets diabétiques ont, en moyenne, une tension artérielle plus élevée que dans le reste de la population.

❖ *Le Stress*

Un stress aigu s'accompagne d'une augmentation transitoire de la tension. Un stress chronique, ou plutôt, certaines façons dont l'individu réagit face à un stress chronique, semble favoriser une élévation durable de la pression artérielle.

**CHAPITRE III : GENERALITES SUR LA
PLANTE**

I-ORIGINE ET HISTOIRE

Le Baobab est originaire d'Afrique tropicale. Il est mentionné dès 1354 dans les récits des voyages d'Ibn Battuta, célèbre explorateur arabe de la première moitié du XIV^e siècle [9]. Cité pour la première fois en 1592 par Prospero Alpino, physicien et herboriste vénitien, le mot « baobab » serait une translittération du terme arabe « bu hibab » signifiant « fruit aux nombreuses graines ». L'origine du terme est néanmoins controversée. Au X^e siècle, dans sa « *Cronica dos Feites da Guiné* », l'explorateur portugais Gomes Eanes de Zurara lui donnera le nom de « plante calebassier » (« cabaçevre » en portugais), dénomination qui sera couramment utilisée jusqu'au XVIII^e siècle [9]. Une description détaillée de la plante est proposée vers 1750 par le botaniste français Michel Adanson, ayant séjourné plusieurs années au Sénégal. Il mentionne pour la première fois le terme « pain de singe » pour ses fruits. En référence à ce botaniste qui en rapporta des échantillons à Paris, Carl von Linné et Bernard de Jussieu proposèrent à cette époque *Adanson digitata* L. comme nom scientifique définitif de l'arbre. Cet arbre séculaire, imposant par sa taille est le plus massif des espèces ligneuses connues des savanes africaines. Contrairement aux autres espèces du genre *Adansonia* qui sont strictement endémiques à Madagascar ou en Australie, *A. digitata* est présent dans la plupart des régions subhumides à semi-arides du sud du Sahara. Remarquable par sa forme particulière et sa grande taille, le baobab est caractéristique des paysages de savanes en zones sahéliennes. Il tient une place prépondérante dans les cultures et les croyances autochtones et est souvent choisi comme emblème régional. Essentiellement exploité à l'état sauvage, le baobab produit des fruits dont la pulpe et les graines sont traditionnellement consommées par les populations locales [7 ; 18]

II-DESCRIPTION BOTANIQUE

II-1 Systématique [55]

- **Nom Scientifique** : *ADANSONIA DIGITATA*
- **Nom Vernaculaire** : Baobab
- **Règne** : *Plantae*
- **S/règne** : *Tracheobionta*
- **Embranchement** : *Spermatophyta*
- **S/ embranchement** : *Magnoliophyta*
- **Classe** : *Magnoliopsida* ou *Dico*
- **S/classe** : *Dilleniidae*
- **Ordre** : *Malvales*
- **Famille** : *Bombacaceae*
- **Genre** : *Adansonia*
- **Espèce** : *digitata*
- **Synonyme** : *Adansonia sphaerocarpa*, *Adansonia chev'*

II-2 Répartition Géographique

Au Sénégal, le baobab est régulièrement réparti. En Afrique de l'Ouest, il est largement répandu dans les savanes, spécialement dans les régions sèches qui s'étendent vers les forêts. Actuellement, le baobab est répandu dans beaucoup de jardins tropicaux et subtropicaux en Amérique et en Asie [44]. La présence du baobab hors des zones littorales semble liée à une occupation du terrain par les hommes qui l'ont propagé en épandant des graines après avoir consommé le fruit.

II-3 Morphologie Générale

Adansonia digitata est un arbre imposant et très massif à cime arrondie (figure 11). Il mesure couramment entre 15 et 30 m de haut. Son tronc cylindrique, souvent renflé à la base, peut atteindre 10 m de diamètre. Les fleurs et les fruits sont portés par de longues tiges pendantes. Les pétales sont aussi larges que longs [9].

Bien que la dendrochronologie ne puisse être utilisée sur de vieux arbres du fait de la présence fréquente de creux dans le tronc, ceux dont le diamètre est supérieur à 5 m correspondraient à des individus très probablement âgés de plus 1000 ans [45]. La cime de *A. digitata* est arrondie et souvent assez régulière. La description des principaux éléments caractéristiques de la plante a donné lieu à diverses publications [73]. Le tronc se ramifie au sommet en plusieurs branches courtes et larges, souvent irrégulières et tortueuses (Figure 12). Il est constitué de tissus parenchymateux, riches en mucilages et gorgés d'eau, permettant à la plante de faire face aux longues périodes de sécheresse. La quantité d'eau emmagasinée est très importante, estimée pour certains individus à plus de 120 m³. Son bois est très mou, fibreux et spongieux et n'a pas d'utilisation commerciale. Son écorce épaisse est molle et fibreuse. Elle est recouverte d'une pellicule lisse, grise, argentée, parfois brunâtre ou violacée. Elle exsude une gomme en cas de blessure.

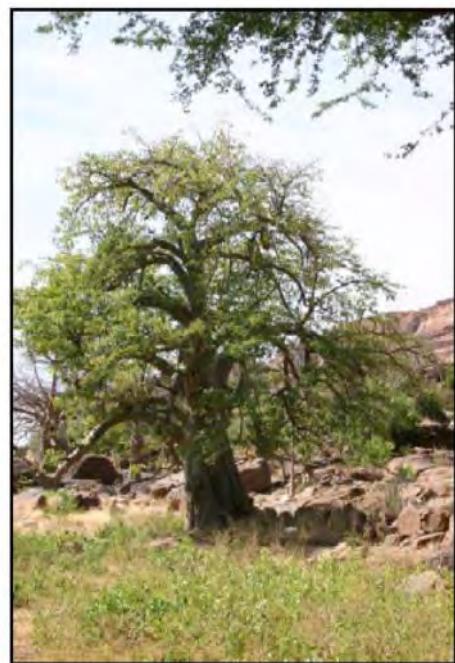


Figure 11 : Aspect Morphologique d'*Adansonia digitata*. [82]

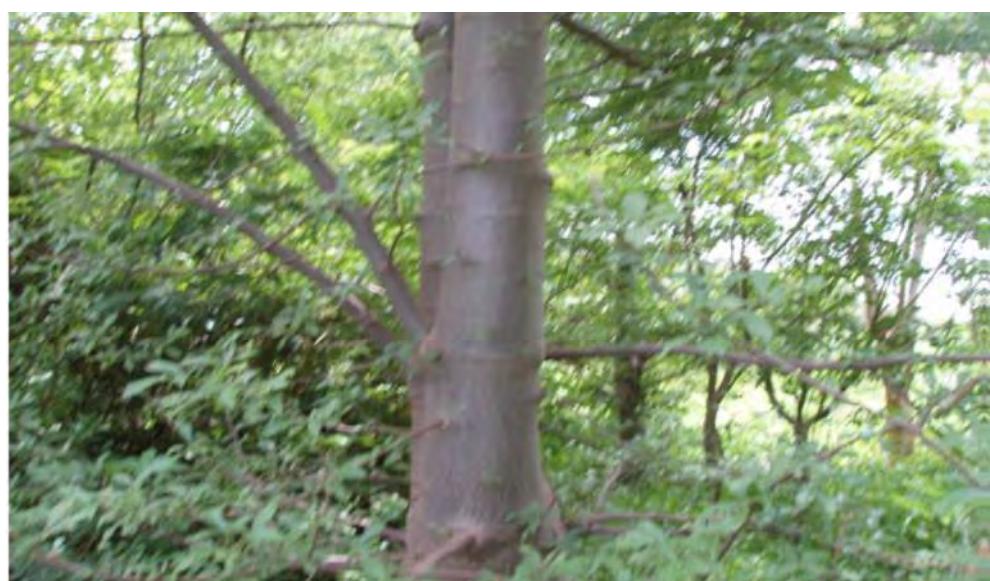


Figure 12 : Aspect du tronc d'*Adansonia digitata* [82].

II-4 Morphologie Détailée

II-4-1 Le Port

Il s'agit d'un arbre dont la hauteur peut atteindre 20 à 30 mètres pour 7 mètre de diamètre en moyenne; cependant, au Sénégal il existe des exceptions avec une circonférence pouvant atteindre jusqu'à 21 mètres. L'écorce est lisse ou fibreuse, de couleur grise, argentée, ou encore rougeâtre. Les branches du baobab sont tortueuses et l'intérieur spongieux du tronc renferme une partie médiane qui s'évide avec l'âge et forme ainsi une chambre conique.

II-4-2 Les Feuilles (Figure 13)

Les Feuilles sont digitées alternes ayant 5 à 7 folioles. Les Folioles ovales longues de 10 à 15 cm, larges de 4 à 6 cm dans le tiers supérieur, la partie inférieure atténuee en coin, le sommet largement arrondi et muni d'une courte pointe médiane ordinairement brusque. Douze à 18 nervures latérales, et un réseau de très fines nervis translucides. Le Limbe pubescent dans le jeune âge puis devenant glabre. La partie supérieure du limbe est parfois dentée dans les jeunes plants, et les rejets. Les jeunes plants ont d'abord des feuilles simples, puis à 3 folioles. Le Pétiole épaisse à la base, long de 10 à 12 cm, ou davantage, en général plus court que la foliole médiane, pubescent dans le jeune âge, ainsi que les pétioles : ceux-ci longs de 3 à 6 MM [25].



Figure 13 : Aspect Morphologique de la feuille d'*A. digitata* [82]

II-4-3 Les fleurs (figure 14)

Grandes fleurs blanches pendants à l'extrémité d'un pédoncule long de 10 à 30 cm. La Corolle est large de 15 à 20 cm, formée de 5 pétales blancs largement arrondis qui se recourbent rapidement à l'extérieur et vers en haut, dégageant la masse des étamines blanches à filet long de 3 à 5 cm dépassées par le pistil courbe et remontant. Le calice coiffant la base de la corolle comporte 5 lobes longs de 4 à 5 cm : l'extérieur est revêtu d'un tomentum verdâtre dense et feutré, comme le pédoncule. Floraison en saison sèche, souvent avant l'apparition des premières feuilles. Les fleurs apparaissent avant les premières pluies, avant ou avec les premières feuilles. Elles s'épanouissent le soir et sont pollinisées, entre autres, par les chauves-souris. [25]



Figure 14 : Aspect Morphologique de la fleur *D'A.digitata* [82]

II-4-4 Le Fruit (Figure15)

Le Fruit est en genre de cabosse longue de 15 à 25 cm, \pm ovoïde ou oblongue, suivant les arbres, contenant des graines noires arrondies noyées dans une pulpe farineuse blanche entremêlée de fibres rougeâtres. La coque du fruit est revêtue d'un feutrage vert jaunâtre dense. Les fruits sont suspendus à l'extrémité d'un long pédoncule [25].



Figure 15 : Aspect du Fruit D'*A. digitata* [82]



Fruit Ouvert d'*A. digitata* [82]

II-4-5 La Graine

Elles présentent une coque noire, dure et difficile à séparer de l'amande, et renferment une huile comestible utilisée chez certains peuples.

II-4-6 Les Racines

L'arbre développe un système radiculaire latéral assez important. Les radicelles peuvent s'étendre jusqu'à 50 m du tronc et 10 m de profondeur. Ce volume d'exploitation souterraine permet aux baobabs de trouver l'eau nécessaire à leur végétation. Néanmoins, les racines principales dépassent rarement quelques mètres et restent superficielles. Certaines d'entre elles sont tubérisées à leur extrémité.

II-5 Biologie De La Plante

II-5-1 Cycle Végétatif

Le baobab reste defeuillé pendant les six mois de la saison sèche, sa floraison est tardive. Après une floraison qui commence en Avril, les fruits mûrissent au mois de Juin. Sa production est annuelle [55].

II-5-2 Récolte et Culture

Dans la plupart des cas, le baobab n'est pas cultivé. Le baobab se propage ou se multiplie habituellement par semis direct. La germination requiert 3 à 5 semaines. Le baobab commence à produire des fruits 8 à 23 ans après la germination si l'arbre développe son fût sans entrave et si son feuillage n'est pas abusivement récolté [73]. Les pousses du baobab étant broutées par le bétail, il est nécessaire de les protéger. Dans des conditions pédoclimatiques satisfaisantes, la croissance peut être assez rapide; environ 3 cm./an en diamètre et de 0,8 à 2 m/an en hauteur [73 ; 45] .La quantité annuelle de fruits produits par arbre semble très variable, mais elle serait en moyenne de 200 kg.

II-5-3 Maladies et Ravages

Le baobab est une plante très rustique, peu sensible aux maladies et ravageurs. Cependant, quelques rares maladies fongiques ou virales et quelques insectes s'attaquant au bois, aux fruits ou aux jeunes pousses ont parfois été mentionnés [72] .Cet arbre est suspecté de servir d'hôte intermédiaire à certaines infections du coton et du cacao. Il est donc souvent éliminé à proximité des zones de productions cotonnières et cacaoyères.

III-COMPOSITIONS CHIMIQUES

III-1 Les Racines

Les racines contiennent du mucilage, des matières de réserve, des pectines et de l'adansonine CsiH 36033 qui se présente sous forme d'aiguilles blanc jaunâtre insolubles dans l'eau, solubles dans l'éther et l'alcool. La présence d'un nouveau glucoside flavanonol a été signalée dans les racines [45].

III-2 L'Ecorce

Elles contiennent également du mucilage, des pectines et de l'adansonine. L'écorce contient des alcaloïdes, des tanins, et l'oxalate de calcium. Les auteurs l'ont caractérisé comme étant le 3,7-dihydroxyflavan-4-one5-0-(3D) glucopyranoside.

Les fibres de l'écorce sont riches en tanins. Elles contiennent également de l'oxalate de calcium, des éléments cellulosiques et lignifiés, des composés pectiques dans la lamelle moyenne. Cette étude a été effectuée par HEIMS cité par KERHARO.

HEIMS a également obtenu à partir de l'écorce purifiée un rendement de 50 p. 100 en cellulose [45].

III-3 Les Feuilles

L'analyse faite à Dakar de la poudre de feuilles séchées donne les résultats suivants :

Tableau IV : Composition chimique de la feuille d'*Adansonia digitata*

Compositions chimiques	Valeurs en g p. 100
Eau	12
Protéines	12,5
Lipides	2,89
Glucides totaux	2, 99
Cellulose	10
Cendres	9,62
	Valeurs en mg pour 100 g
calcium	2266
phosphore	26, 1
vitamine C	38 à 53
thiamine	0,13
riboflavine	0,82

Les aminoacides prédominants sont les acides glutamiques et aspartique, la leucine et la phénylalanine.

Les feuilles séchées renferment également 3,64 p. 100 d'oxalate de calcium avec tartrate acide de potassium, chlorure de sodium. Elles renferment aussi, comme les autres organes de la plante, un abondant mucilage (9 p 100 environ), particulièrement riche en acides uroniques (43 p. 100) et constitué par un noyau résistant formé d'acide galacturonique et de rhamnose ainsi que des sucres plus labiles, galactose et vraisemblablement rhamnose. Par sa constitution il se rapproche par conséquent de la gomme de *Sterculia* qui contient elle aussi du rhamnose facilement détachable et du rhamnose combiné à un acide uronique Mme Ioyse2 et Mignon y ont caractérisé en outre des tanins, des catéchines et isolé un flavonoside. Cet hétéroside serait un déhydroxyflavanol dénommé par les auteurs adansoniaflavonoside [45].

III-4 Les Fruits

La pulpe du fruit frais renferme :

Tableau V : Composition chimique des fruits d'*Adansonia digitata*

Compositions chimiques	Valeurs en g p . 100
Eau	17,2
Protéines	2,3
Lipides	0,10
Glucides	75,6
Cellulose	1,07
Cendres	1,8
	en mg p. 100
Calcium	293
Phosphore	96
Fer	7
Vitamine C	169
Thiamine	0,38
Riboflavine	0,06
Niacine	2,16
	en mg équivalent
Vitamine A	20.

Les matières pectiques et les sucres réducteurs y sont abondants de même que l'acide citrique accompagné d'acide tartrique et malique. Les aminoacides caractérisés et dosés sont les mêmes que ceux des feuilles avec les mêmes éléments prédominants. Airan et Desai ont trouvé dans les fruits non murs du glucose, du fructose, du saccharose et dans les extraits des acides ascorbique, citrique, malique, succinique et oxalique.

Les mêmes sucres et acides se retrouvent dans les fruits murs et leurs extraits, avec en outre du raffinose et du galactose d'une part, et de l'acide tartrique d'autre part. Ceci explique sans doute les résultats contradictoires des auteurs quant à la présence ou l'absence d'acide tartrique [45].

Parmi les aminoacides retrouvés dans la pulpe, l'acide aspartique, la thréonine, la serine, l'acide glutamique, la glucine, la proline, l'alanine, la valine, la méthionine, l'isoleucine, la leucine, la tyrosine, la phénylalanine sont les plus importants [3].

III-5 Les Graines

Les graines renferment :

Tableau VI : Composition chimique de la graine d'*Adansonia digitata*

Compositions chimiques	Valeurs en g. p 100
Eau	7,3
Protides	35,2
Lipides	29,2
Glucides	19,4.
	En mg p. 100 g
Calcium	238
Thiamine	1,3
Riboflavine	0

Comme dans les feuilles et la pulpe des fruits, les mêmes aminoacides prédominants.). L'huile des graines a été étudiée par Heim de Balzac qui mentionne les rendements fait par l'éther de 68 p. 100 pour les amandes décortiquées et 52 p. 100 pour la graine entière [45]. Cette huile non siccative

est surtout composée d'acides stéarique, palmitique et oléique. Les graines contiennent des stérols, tocophérols, hydrocarbures [10].

IV-DONNEES TOXICOLOGIQUES

L'extrait aqueux de la pulpe de fruit d'*Adansonia digitata* a une toxicité très faible. Cependant une toxicité aiguë est observée à une DL50 = 8000mg/kg. La DL50=10g/kg(S/C) chez la souris à une dose de 0,10g/kg provoque une hypotension accompagnée de bradycardie, puis polypnée. *Adansonia*-flavonoïde isolé est peu toxique avec une DL50=1g/kg (S/C) chez la souris, le chien et le lapin. En IV, à la dose de 0,01g/kg, il conduit à une perméabilité capillaire [45]. Les acides gras cyclopropéniques (AGCE), acides malvalique et sterculique de l'huile et du tourteau de baobab ingérés par la poule pondeuse, la souris et le rat réduisent la consommation alimentaire et la croissance pondérale. Chez la poule pondeuse, la ponte est diminuée voire inhibée. Nous avons également observé un enrichissement en acides gras saturés, palmitique (16:0) et stéarique (18:0) au détriment des acides gras mono insaturés correspondants, palmitoléique (16:1n-7) et oléique (18:1n-9) dans les lipides du jaune d'œuf et des divers tissus des poules, au niveau des organes des souris et au niveau des fractions microsomaux hépatiques des rats. La teneur en cholestérol et en alpha oxyde de cholestérol des lipides du jaune d'œuf est accrue. Les souris femelles accusent un taux de mortalité élevé à la mise bas. Une diminution de la taille et une hétérogénéité des portées, une importante mortalité des sourceaux ont été aussi enregistrées. La supplémentation de la ration en lysine et méthionine ne fait que retarder l'échéance de la mort des mères dont beaucoup succombent pendant l'allaitement. Nous avons également mis en évidence un retard de la maturité sexuelle des géniteurs de la 1ère génération des souris dont la souche parentale a ingéré de l'huile de baobab. Chez le rat, nous avons mis en exergue une forte inhibition du delta 9 désaturation au niveau des fractions microsomaux hépatiques. Un accroissement du poids relatif du foie et une diminution du taux

de protéines microsomaux et de cytochrome P-450 ont été aussi observés. Le chauffage de l'huile de baobab pendant 8 h à 180°C et à 220°C atténue les effets toxiques. Les activités des enzymes du métabolisme des xénobiotiques dont celles de la NADPH, de la NADH cytochrome c réductases et de la glutathion S transférase sont ralenties, celles de l'éthoxyrésorufine dééthylase, éthoxycoumarine dééthylase et pentoxyrésorufine dépentylase sont stimulées, celle de l'UDP-glucuronyl transférase n'est pas modifiée (Thèse 1993 [Note(s) : 262 p.])

V-ETUDES ETHNOPHARMACOLOGIQUES

V-1 Emplois en Pharmacopée

V-1-1 Utilisations Alimentaires

La notion d'« aliment fonctionnel » est très récente. Elle est le fruit de l'évolution des sociétés modernes vers une alimentation ne devant plus seulement répondre à des exigences purement nutritionnelles ou organoleptiques, mais devant également posséder un potentiel bénéfique pour la santé. Un aliment est dit « fonctionnel » s'il possède, au-delà de ses atouts nutritifs, des effets positifs sur une ou plusieurs fonctions cibles du corps, améliorant l'état de bien-être ou l'état de santé des individus, ou réduisant le risque d'une maladie (Rober froid, 2000). En se basant sur cette définition et de par sa composition spécifique en divers nutriments, le baobab appartient aujourd'hui à cette classe d'aliments. Il est en effet reconnu depuis longtemps que le baobab présente un profil très intéressant de composés biochimiques bénéfiques pour la santé humaine. Une alimentation à base du baobab est pauvre en acides gras saturées et en cholestérol, et apporte peu de calories par rapport à une alimentation à base de viande ou de produits laitiers.

V-1-1-1 Les Feuilles

Les feuilles de baobab peuvent être consommées crues ou bouillies comme légumes, quand elles sont très jeunes. Elles peuvent également être séchées, puis réduites en poudre avant leur commercialisation [14].

La poudre obtenue à partir des feuilles séchées est appelée «Namougounifi au Mali» et «Lalo» au Sénégal. Elle est incorporée aux céréales ou dans les sauces pour la préparation du couscous de mil. Les feuilles fraîches sont utilisées dans la sauce du gâteau africain «tô». Les jeunes plantules se mangent aussi cuites comme des asperges soit au naturel, soit légèrement ébouillantées. Dans la pharmacopée traditionnelle, les feuilles sont employées en compresses ou en tisanes [85]. Les feuilles entrent également dans l'alimentation du bétail durant l'hivernage.

V-1-1-2 Les Fleurs

Les fleurs de baobab sont parfois intégrées à la préparation de certaines spécialités locales. Le nectar est également sucré par les enfants et par les populations rurales comme dessert ou collation.

V-1-1-3 Le Fruit

Le fruit du baobab (*Adansonia digitata* L.) est composé de pulpe et de graines. Il est traditionnellement consommé dans de nombreux pays d'Afrique. La pulpe du fruit est utilisée pour l'élaboration de boissons de type nectar.

V-1-1-4 La Pulpe

La pulpe contenue dans la capsule est obtenue après pilage et tamisage du contenu de la capsule.

L'extraction de la pulpe et des graines à partir des fruits de baobab est réalisée deux voies : la voie sèche et la voie humide.

- ❖ Par voie sèche, les capsules réceptionnées sont concassées pour la libération des graines enrobées de pulpe. L'extrait (graines + pulpe) est ensuite séché au soleil pendant une matinée, puis pilées dans un mortier

avec un pilon. Le produit pilé est tamisé séparant ainsi la pulpe des graines.

- ❖ La voie humide, elle se fait par trempage, malaxage dans l'eau pendant une 1/2 heure, puis tamisage pour obtenir un produit de consistance pâteuse à liquide.

La pulpe entre ainsi dans la composition de nombreuses préparations céréalier, telles que des bouillies ou des couscous (exemple, le « mutchoyan » au Bénin ou le «ngalakh» au Sénégal), des sauces ou des crèmes d'accompagnement (exemple, crème sucrée à base d'arachides grillées et pilées au Sénégal. La pulpe est parfois utilisée pour faire coaguler le lait, pour activer la fermentation alcoolique lors de la préparation de boissons à base de nectar de cannes à sucre ou de céréales, ou pour épaissir des préparations sucrées cuites à base de fruits locaux (mangue, orange, ditax, etc.) [85]. Enfin, additionnée de lait à raison de 200-400 g·L⁻¹, la pulpe du fruit du baobab peut être utilisée pour obtenir des boissons sucrées riches en vitamine (François, 1993). Par ailleurs, la pulpe du fruit de baobab est de plus en plus valorisée comme « glace » et commercialisée sur les places publiques en Afrique.

V-1-1-5 Les Graines

Après récupération des graines, une fois décortiquées, elles peuvent être consommées après trempage dans de l'eau froide ou chaude, éventuellement acidifiée ou alcalinisée. Elles sont ensuite cuites à l'eau bouillante suivie d'une fermentation par la flore endogène, à 25–30°C dans des feuilles de bananier par exemple. Le produit obtenu est séché au soleil, environ 24 h et est ensuite grillé et torréfié pour en faire un succédané de café. Le broyage au pilon de la graine permet d'en extraire une huile alimentaire. Pilées, les graines servent d'épaississant dans de nombreuses sauces, soupes ou sont utilisées en association avec d'autres ingrédients (arachides par exemple) pour la préparation de crèmes sucrées. Cependant l'utilisation des graines reste

marginale. (Thèse C. Ibrahima Caractérisation des propriétés biochimiques et nutritionnelles de la pulpe de baobab des espèces endémiques de Madagascar et d'Afrique continentale en vue de leur valorisation).

Les amandes extraites des graines sont utilisées comme un épaississant des sauces, primordialement ou sous forme de moutarde traditionnelle pour rehausser la qualité des sauces.

V-1-2 Utilisations Médicales

V-1-2-1 Les Racines

En Sierra Léone, la racine est utilisée comme stimulant de l'activité sexuelle). La poudre de la racine sèche préparée comme crème est utilisée comme tonique sur les malades atteint de paludisme. En Zambie, l'infusion de racines est utilisée dans le bain pour les enfants afin que la peau soit lisse et souple. Elle est utilisée en décoction contre la lassitude (fatigue). Au Benin l'on dit que la racine reconstitue la virginité d'une jeune fille. Les racines séchées sont aussi utilisées contre les maux de dents. Les Nawdba et les Kabyè utilisent la racine comme complément nutritionnel, dans le traitement de la stérilité féminine, des plaies, en cas d'épilepsie, de morsure de serpent, d'abcès, d'ictère, et comme aversion de serpent.

V-1-2-2 L'Ecorce

L'écorce utilisée contre la fièvre à la place de l'écorce de quinquina ; elle serait particulièrement appropriée dans les traitements contre le paludisme. L'écorce, riche en mucilages, est aussi utilisée contre les inflammations de l'appareil digestif. Une fois coupée, elle produit une colle fluide blanche sans odeur ni saveur, acide et non soluble utilisée pour nettoyer les plaies et les ulcères.

Utiliser aussi sur les plaies corporelles et lors de l'accouchement, de même que dans le traitement du mal de poitrine et du ver de Guinée par plusieurs ethnies. La partie non fibreuse stimulerait (complément nutritionnel) la croissance chez

les nouveau-nés et traite l'agalactie et l'hypogalactie chez les mammifères. Cette pratique est connue chez les Bassar et les Konkomba.

V-1-2-3 Les Feuilles

Les feuilles macérées et comprimées sont utilisées pour nettoyer les oreilles et les yeux des enfants malades et aurait un effet anti-inflammatoire .Dans la médecine traditionnelle, les feuilles sont utilisées pour leurs propriétés expectorantes, fébrifuges, hypotensives, antiasthmatiques et dans le contrôle d'une transpiration excessive. Les feuilles sont aussi utilisées dans les maladies des voies urinaires, diarrhées, inflammations et piqûres d'insectes. Elles seraient en outre un remède efficace pour l'expulsion du ver de Guinée. Elles peuvent être aussi employées pour usage extérieur pour ses propriétés émollientes. Rendues en poudre après séchage au soleil, ces feuilles sont utilisées pour soigner plusieurs maladies : la dysenterie chez les Gourma, la diarrhée chez les Moba, l'anémie chez les Nawdba et les Bassar. La même poudre sert à guérir l'anémie chez les Nawdba [85]. Les feuilles fraîches soignent l'abcès et facilite l'accouchement (*Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*) .L'ingestion de feuilles à l'état frais ou sec empêche la constipation. Une patte de feuille séchée avec du beurre de karité est utilisée contre les teignes du cuir chevelu.

Cette poudre absorbée apaiserait les coliques, ou encore mise en cataplasme. On attribue aux feuilles pulvérisées la propriété d'entretenir une transpiration abondante, de calmer l'âcreté du sang, des diarrhées fréquentes dans les pays chauds et si souvent accompagnées de dysenterie. Les feuilles sont employées comme émollient la décoction de feuilles éloigneraient la fièvre. Cette tisane serait aussi calmante. La macération des feuilles pilées est employée pour toutes les entéralgies. Elle est aussi donnée en boisson comme fortifiant et diurétique. Les feuilles servent beaucoup pour les lavages, les ablutions très chaudes, les fumigations... ainsi qu'en cataplasmes, pour faire mûrir les tumeurs.

Les feuilles entrent encore dans la préparation de pommades variées [45].

V-1-2-4 La Pulpe de Fruit

La pulpe est employée comme fébrifuge, analgésique, anti-diarrhéique, anti-dysenterie [45]. Grace à ses propriétés lubrifiantes et diluantes accompagnées par la présence de pectines et glucides, la pulpe du baobab a été récemment employée comme base hydrophile de formulations pharmaceutiques de comprimés de paracétamol et théophylline avec action prolongée (Galil, 1996). La pulpe est considérée dans le traitement radical de la diarrhée infantile. Mêlée à la farine de sorgho et un peu d'eau, la pulpe du baobab est utilisée dans le traitement de la variole et de la rougeole .Le fruit, réduit en poudre avec ses pépins et mélangé à la farine de mil, est utilisé contre les fausses couches .La farine de la pulpe guérit les plaies suppurantes. Elle traite la teigne, les taches corporelles, les abcès, la toux, les furoncles, l'anorexie, les maux de genoux, les oreillons, les règles douloureuses, le Kwashiorkor (maladie due au manque de vitamine D chez les enfants, donc il s'agit d'une avitaminose).

V-1-2-5 Les Graines

Les graines sont extraites en une huile riche en acides gras essentiels Cette huile soulage la douleur provoquée par les brûlures et régénère rapidement les tissus épithéliaux, en rendant ainsi la peau élastique [73].Elles sont utilisées contre la cirrhose du foie. Les graines torréfiées et pubescentes sont utilisées pour le plombage des dents creuses [55]. Elles sont également utilisées contre la digestion difficile [13].

V-1-3 Utilisations Cosmétique

Essentiellement l'huile de baobab utilisé en cosmétique pour ces vertus apaisantes et cicatrisantes elle est de plus en plus commercialisée.

V-1-4 Utilisations Domestiques, Artisanales et Industrielles

V-1-4-1 La Racine

Elle est utilisée dans la production de teinture rouge

V-1-4-2 Ecorces du Tronc

Elles sont utilisées dans le domaine du textile et dans la fumigation de boisson. Les écorces sont utilisées dans les cordages (corbeilles, filets, ligne de pêche) dans la fabrication de courroies, de cordes pour les instruments de musique et des filatures. Dans l'industrie, elles sont utilisées dans la fabrication des papiers d'emballage. Au Nigeria les semelles des chaussures sont également façonnées en morceau plat par les écorces du tronc d'*Adansonia digitata*.

V-1-4-3 Le Bois

Sa poudre est utilisée pour faire des étoffes de papiers. Riche en mucilage, le bois d'*Adansonia digitata* permet d'empêcher la dessiccation de la plante pendant la saison sèche.

V-1-4-4 Les Feuilles

Elles sont aussi utilisées contre les insectes piquants.

V-1-4-5 La Coque Vide

Elle est utilisée dans la fabrication de la pâte de savon et comme poudre de tabac.

V-1-4-6 La Pulpe de Fruit

La pulpe brûlée sert à la conservation du poisson fumé. L'odeur âcre de la pulpe peut être utilisée pour éloigner les insectes ennuyeux [14].

V-1-4-7 Les Graines

Elles sont utilisées dans la production de savon. L'huile extraite des graines est utilisée lors des galas au Sénégal. Elles peuvent également substituer le lait [14].

**DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL
EXPERIMENTAL**

**CHAPITRE I : METHODOLOGIE
GENERALE**

I-CADRE DE L'ETUDE

I-1 Situation géographique

Le laboratoire de physiologie pharmaceutique est situé au 2^{ième} étage du pavillon de pharmacie de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar. Cette structure est constituée de deux laboratoires : un laboratoire d'analyses biologiques et médicales et un laboratoire de recherche scientifiques.

I-2 Le personnel du laboratoire

Le personnel du laboratoire de Physiologie Pharmaceutique est composé d'un professeur, chef de service du laboratoire, de deux enseignants-chercheurs, d'un assistant, des chercheurs associés et de techniciens de laboratoires.

II-MATERIEL

II-1 Le matériel de laboratoire

II-1-1 Le Petit matériel

Il est constitué de plusieurs éléments qui sont récapitulés dans le tableau suivant :

Tableau VII : Le petit matériel

Verrerie	Accessoires	Matériel de chirurgie
Ampoule à décanter	Gant	Anesthésiant : pentothal
Ballons en verre	Coton hydrophile	Boites de pétri
Béchers	Micropipettes	Pinces anatomiques
Entonnoirs	Papier aluminium	Paires de ciseaux courbes
Eppendorfs	Papier filtre	Paires de ciseaux droites
Eprouvettes	Pipettes	Seringues
Erlenmeyers	Pompe	
Fioles de kitasso	Vaporisateur	
Tubes à essai		



Figure 16 : Vue d'ensemble du laboratoire de physiologie pharmaceutique [74]

II-1-2 Appareils du laboratoire

1. Le système à organes isolés :

C'est un dispositif qui comporte plusieurs éléments:

2. Un bain-marie :

- il a pour but de maintenir la solution physiologique dans les conditions de température du corps c'est-à-dire à 37°C. La température souhaitée est obtenue et maintenue, par le biais d'un thermostat immersible.

3. Des cuves transparentes :

- elles sont au nombre de quatre et sont munies d'un petit cristallisoir en verre, qui sépare la cuve en deux compartiments ; un compartiment dans lequel se trouve de l'eau provenant du bain-marie, et un autre plus petit, invaginé dans le précédent compartiment, qui correspond à l'endroit où baignera l'organe dans la solution physiologique. Ce compartiment est également oxygéné via un cathéter qui est relié à la bouteille d'oxygène. Les deux compartiments ne se communiquent en aucune manière.

4. Des capteurs de tension isométrique :

- les anneaux d'organe à étudier sont montés sur ces derniers. Ils sont reliés à des tiges métalliques qui développent une tension isométrique. Ces capteurs permettent de mesurer l'intensité de la tension développée.

5. Un amplificateur ISO 510 :

- il est relié aux capteurs du bain d'organe et au transducteur. Il permet d'amplifier les signaux électriques reçus et d'améliorer la sensibilité.

6. *Un transducteur iWorx 118 Bioseb® :*

- il est relié au transducteur, et à un ordinateur. Il convertit les signaux mécaniques en signaux électriques puis les numérise avant leur visualisation sur l'ordinateur.

7. *Un ordinateur :*

- il permet de visualiser les données traitées par le transducteur et l'amplificateur par le biais du logiciel «LABSCRIBE®™ Data recording Sofware». Les données obtenues sont sous forme de graphes.

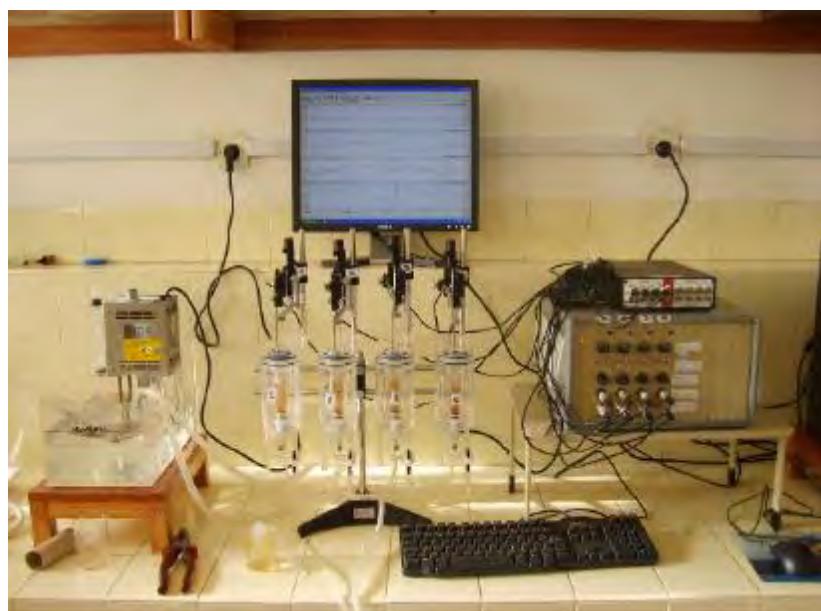


Figure 17 : Le système à organes isolés [74]

8. *Le système d'évaporation rotative :*

- ce système permet de réaliser des évaporations sous vide d'extraits de plantes, dissous dans un solvant organique. En effet, la procédure est basée sur l'évaporation et la condensation de solvants au moyen d'un ballon d'évaporation, par rotation sous vide. Le système est constitué des éléments suivants :

- Rotavapor R-210 BUCHI®
- Ballon d'évaporation
- Bain-marie B-491 BUCHI®
- Pompe V-700 BUCHI®
- Condensateur HUBER®
- Réfrigérant



Figure 18 : Evaporateur rotatif [74]

9. Un combiné réfrigérateur-congélateur :

- il permet la conservation de solutions, de drogues et d'extraits à +4° et des réactifs du laboratoire à -20°C.

10. La balance de précision :

- elle permet d'effectuer des pesées de l'ordre du centième de grammes.

11. Le distillateur 2008 GFL® :

- il est relié à une arrivée d'eau ; il permet de distiller l'eau courante. L'eau distillée obtenue est utilisée dans toutes les manipulations allant du rinçage aux dilutions.

12. Le vortex VX 100 Labnet® :

- il permet d'homogénéiser les solutions, de même que les préparations liquides effectuées avant leur utilisation.

13. Le broyeur de marque Moulinex® :

Il permet d'effectuer un broyage mécanique et nous donne des particules semi fines qui peuvent être améliorées selon le besoin.

- **Le broyeur RM 100 Retsch®** : il permet d'obtenir des poudres fines à partir de poudres semi-fines, obtenues par broyage préalable à l'aide d'un broyeur Moulinex®.
- **La bouteille d'oxygène** : elle permet d'alimenter le bain d'organe du système à organes isolés en oxygène. Le débit et la pression sont régulés à l'aide des vannes qui permettent d'obtenir une pression allant de 0 à 60 bars et un débit allant de 0 à 16 bars.



Figure 19 : Broyeur Moulinex [74]



Figure 20 : Broyeur RM 100 [74]



Figure 21 : Distillateur [74]

II-1-3 Solutions, solvants et réactifs utilisés

- **Solutions** : les solutions utilisées au cours de nos manipulations sont les suivantes :
 - Eau distillée : utilisée pour le nettoyage de la verrerie, les dilutions des agents pharmacologiques, la préparation de la solution physiologique de Krebs.... Aucune manipulation n'est réalisée avec de l'eau courante.
 - Solution physiologique de Krebs : c'est une solution physiologique dans laquelle baignent les anneaux d'organes. Elle permet de maintenir l'intégrité du vaisseau et ses fonctions biologiques in vitro. Par ailleurs ladite solution apporte non seulement les éléments nutritifs qui garantissent les fonctions physiologiques, mais aussi les ions nécessaires au métabolisme. Les phénomènes biologiques sont très influencés par les conditions externes comme la température, le pH, les concentrations ioniques ...
- **Solvants** : nous avons utilisé de l'éthanol sous forme d'un mélange eau/éthanol à 60% lors de l'extraction du matériel végétal pour la macération de la poudre d'écorces.

- **Réactifs :**
 - Les agents pharmacologiques : l'U46619 et la bradykinine

II-2 Les animaux

L'utilisation d'animaux de laboratoire reste indispensable à l'élaboration des tests *in vitro* mais encore à la compréhension des mécanismes régissant le fonctionnement des organes et des tissus.

L'espèce animale utilisée lors de nos expérimentations est le porc.

II-3 Le matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de Feuille *d'Adansonia digitata* (ADF). Ces Feuilles ont été récoltées dans le jardin botanique de la faculté de Médecine, Pharmacie et Odontologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar en mois d'Aout 2015. Elles ont été identifiées au laboratoire de pharmacognosie de la même faculté. Nous avons procédé au séchage de la drogue pendant 15 jours à l'abri de la lumière avant sa pulvérisation. A partir de la poudre obtenue nous avons préparé l'extrait brut hydro-éthanolique.

III-METHODE

III-1 Préparation de l'extrait brut de la feuille *d'Adansonia digitata*

L'extraction est généralement déterminée par les informations bibliographiques concernant la chimie des constituants de la plante. Comme solvant, nous avons utilisé un mélange eau/éthanol (40/60). L'extraction s'effectue en 3 étapes :

- ❖ ***La macération :***
 - cette méthode de préparation a été choisie car elle permet de limiter la dégradation des composés thermolabiles.
- ❖ ***La filtration :***
 - elle est réalisée sous vide, à l'aide d'une fiole de Kitassato, un entonnoir et du papier filtre.

❖ *L'évaporation :*

- elle est réalisée à l'aide de l'évaporateur rotatif et permet de se débarrasser du méthanol et de l'eau.

10 grammes de poudre de feuilles sont macérées dans 100 ml d'une solution hydro-éthanolique à 60% contenu dans un Erlenmeyer. Ce dernier est placé sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. Après cette étape, le macérât est filtré avec un entonnoir sur du coton hydrophile par gravité. Le filtrat récupéré est ainsi évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif dans les conditions suivantes : température du bain-marie 40°C, vide obtenu par une pompe à membrane Vacubrand. L'évaporation a abouti à l'obtention d'un extrait brut de feuille.

III-2 Préparation de la solution physiologique de Krebs

La solution de Krebs est composée de sels organiques et de glucose. Dans un premier temps, nous avons effectué la préparation de la solution mère à partir de laquelle est préparée la solution fille.

III-2-1 Préparation de la solution mère de Krebs

Dans un erlenmeyer, introduire 500 ml d'eau distillée, puis ajouter successivement en remuant jusqu'à dissolution complète, les produits dans ce tableau ci-dessous :

Tableau VIII : Composition de la solution physiologique de Krebs

	Poids moléculaire	Concentration (mM)	Concentration (g/l)	Solution Mère (x20) g
NaCl	58,44	119	6,954	139,10
KCl	74,55	4,69	0,350	7
CaCl₂	110,99	1,25	0,138	2,77
MgSO₄	120,37	1,20	0,144	2,8
KH₂PO₄	174.18	1.03	0.179	3.84

Après cela, compléter à l'aide d'eau distillée jusqu'à 1 litre. La solution ainsi préparée, est conservée au réfrigérateur, à la température de +4°C.

III-2-2 Préparation de la solution fille de Krebs

Elle est préparée à partir de la solution mère c'est-à-dire celle préparée précédemment, à partir de laquelle il est prélevé 50 ml qu'on introduit dans une fiole jaugée. On ajoute successivement les produits suivants :

Tableau IX : Composition de la solution fille de Krebs

	Concentration (g/l)	Concentration (mM)	Poids moléculaire
Glucose	2	25	84,01
Bicarbonate de Na	2,1	11,2	180,2

Une fois ces produits introduits, on complète à 1 litre avec de l'eau distillée, puis la fiole jaugée est dans le bain-marie qui est thermostaté à 37°C. Une fois que la solution a pris la température physiologique, les cuves de verre du bain d'organe en seront remplies.

III-3 Mise en route du système à organes isolés

C'est un dispositif comportant un ensemble d'appareils reliés entre eux. Il est important et nécessaire de mettre en marche les appareils avant de démarrer une quelconque manipulation. Ainsi l'allumage du système organe isolé s'effectue successivement en ces étapes suivantes :

- Allumer l'onduleur par appui long sur le bouton "power".
- Allumer l'amplificateur et le système électrique (numériseurs)
- Allumer l'unité centrale et l'écran
- Cliquer sur l'icône « organe isolé » puis sur LABSCRIBE
- Etablir le « zéro électrique » à l'aide de la balance
- Laver les cuves avec de l'eau distillée

- Mettre en marche le système d’oxygénation en ouvrant la pression puis le débit jusqu’à 1.

Le système est ainsi prêt à recevoir les anneaux d’artère coronaires pour la caractérisation des effets vasorelaxants de l’extrait brut d’*Adansonia digitata*.

III-4 Préparation des vaisseaux

Les études de réactivité sont réalisées sur des artères coronaires isolées de cœurs de porc provenant des abattoirs locaux. L’artère coronaire circonflexe gauche est prélevée et nettoyée soigneusement des tissus adipeux et tissus conjonctifs adhérents dans une solution physiologique de Krebs bicarbonate à 4 °C. L’artère est coupée en anneaux de 3 à 4 mm de longueur. Pour certaines expériences, l’endothélium a été enlevé mécaniquement en frottant la surface intime des anneaux à l’aide d’une pince crantée.



Figure 22 : Cœurs de porc [74]



Figure 23 : Prélèvement de l'artère [74]



Figure 24 : Artère coronaire dégraissé mis dans une solution de Krebs [74]

III-5 Outils pharmacologiques utilisés

Différentes substances pharmacologiques ont été utilisées dans le cadre de ce travail. Leurs principales caractéristiques, leurs concentrations finales et les effets recherchés sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau X : Agents pharmacologiques utilisés

Agents utilisés	Effets	Intérêts	Concentration dans la cuve
Bradykinine	Vasorelaxant	Vérification de l'intégralité de l'endothélium	3.10^{-7} M
U46619	Vasoconstricteur	Contraction des vaisseaux	10^{-8} à 10^{-7} M
MnTMPyP	Inhibition des anions superoxydes intracellulaire	caractériser les voies d'activation du NO	10^{-4} µM
Indométacine	Inhibition des COX	Mettre en évidence le rôle de la prostacycline	10 µM
L-NA	Inhibition de la Nos	Mettre en évidence le rôle du NO	300 µM
Apamine	inhibition des canaux K ⁺ de faible conductance dépendants du calcium	Déterminer l'implication des canaux K ⁺ de faible conductance	100 nM
Tram	inhibiteur des canaux K ⁺ de moyenne conductance dépendants du calcium	Déterminer l'implication des canaux K ⁺ de moyenne conductance	100 nM

III-6 Tests de réactivité vasculaire

Ces tests de réactivité vasculaire sont au nombre de deux ; il s'agit d'un test de sensibilisation réalisé avec du KCl et d'un test fonctionnel effectué avec de la Bradykinine.

❖ Test de sensibilisation

- **Principe** : ce test a pour objectif de sensibiliser le vaisseau, et de le préparer aux différents essais qui seront réalisés à l'aide des différents agents pharmacologiques. Cette étape a lieu après les 60 minutes de stabilisation des vaisseaux et la phase de pré-tension à 5 grammes. Dès que les anneaux sont stabilisés, on met le zéro électrique.
- **Méthode** : le test de sensibilisation consiste à introduire dans les cuves 10 ml de solution KCl de concentration 80 mM. Cette concentration permet d'obtenir un maximum de contraction. Après avoir noté la tension d'après contraction, on procède au lavage des vaisseaux avec la solution de Krebs, jusqu'à ce que la tension revienne à son niveau initial.

❖ Test fonctionnel

- **Principe** : ce test permet de déterminer la présence ou l'absence d'endothélium. Il est réalisé avec une solution de bradykinine (3.10^{-7} M) qui est une substance vasorelaxante. Les vaisseaux sont considérés comme ayant un endothélium fonctionnel lorsque la bradykinine induit une relaxation supérieure à 90 %.
- **Méthode** : ce test proprement dit consiste à introduire dans la cuve du système à organes isolés 10 µl d'une solution de bradykinine à 3.10^{-4} M, après avoir contracté les vaisseaux à l'aide de 10 µl de la solution de U46619 à 10^{-4} M ; soit une concentration finale de 3.10^{-7} M dans la cuve. Après cela, on évalue le pourcentage de relaxation si celle-ci est observée. Après cette étape, on procède au lavage des vaisseaux à l'aide de la solution de Krebs, jusqu'à ce que la tension retrouve sa valeur de repos.

III-7 Caractérisation des effets vasoactifs de l'extrait d'*Adansonia digitata*

Cette caractérisation consiste à apprécier le ou les effets vasoactifs de la plante étudiée à l'aide d'une gamme de concentration de l'extrait brut.

1. Préparation de la gamme de concentration de l'extrait brut

Peser 10 mg de l'extrait sec auxquels est ajouté 1 ml de solution hydro-éthanolique à 60% déjà préparée. Le tout est agité à l'aide du vortex jusqu'à obtention d'une solution de notre extrait bien homogène (10 mg/ml). La gamme de concentration est ainsi réalisée à partir de cette précédente solution d'extrait à 10 mg/ml. On effectue une succession de dilution au 1/10ième en prélevant 100 μ l de la solution à 10 mg/ml auxquels sont ajoutés 900 μ l d'eau distillée pour obtenir une solution de 1 mg/ml. On procède de la même manière, à partir de la solution précédemment préparé pour obtenir les solutions de 0,1 mg/ml.

En définitive, la gamme de concentration de l'extrait d'*Adansonia digitata* est constituée de trois (3) solutions, dont les concentrations varient de 10 mg/ml à 0,1 mg/ml.

Tableau XI : Gamme de concentration de l'extrait et leur équivalence dans la cuve

<i>Adansonia digitata</i>	
Gamme de relaxation	Équivalence dans la cuve (10ml de solution de Krebs)
10 μl de 0,1 mg/ml	10^{-4} mg/ml
20 μl de 0,1 mg/ml	3.10^{-4} mg/ml
70 μl de 0,1 mg/ml	10^{-3} mg/ml
20 μl de 1 mg/ml	3.10^{-3} mg/ml
70 μl de 1 mg/ml	10^{-2} mg/ml
20 μl de 10 mg/ml	3.10^{-2} mg/ml
70 μl de 10 mg/ml	10^{-1} mg/ml

2. Recherche de propriétés vasoactives d'ADF

Des anneaux de l'artère coronaire de porc sont suspendus entre deux crochets métalliques dans des cuves à organes isolés de 10 ml thermo statées à 37 °C, oxygénées par du carbogène (95 % O₂ et 5 % de CO₂), et contenant une solution de Krebs. Chaque anneau est relié à un capteur de tension isométrique qui permet de mesurer les variations. La tension contractile est enregistrée à l'aide d'un ordinateur grâce à un amplificateur relié aux capteurs. Pour mesurer les changements de la tension isométrique, chaque anneau a été maintenu sous une tension basale de 5 g. Après avoir pré-contractés à du U46619, les anneaux sont mis en contact après obtention du plateau de contraction, avec la gamme de concentration des extraits bruts, allant de 10⁻⁴ à 10⁻¹ mg/ml (**tableau VIII**). Les tensions mesurées sont recueillies et représentées sous forme de courbe grâce au logiciel GraphPad. *Prism version 6.01* ®.

3. Recherche des mécanismes impliqués dans les effets vasoactifs d'ADF

Les vaisseaux sont ensuite lavées trois fois de suite encore avec du Krebs, puis incubés ou non de manière séparée avec différents inhibiteurs des facteurs endothéliaux vasorelaxants à des concentrations différentes (L-NA, WORTMANIN, INDOMETACINE, APAMIN, TRAM, MnTTPyP) pendant 30 minutes avant d'être recontractés par le U46619 pour réaliser une courbe concentration-relaxation avec ADF.

III-8 Analyses statistiques

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM. L'analyse statistique des résultats a été faite avec le test d'analyse de la variance (ANOVA) qui permet de comparer les moyennes. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

CHAPITRE II : RESULTATS

Nos résultats sont présentés sous forme de figures obtenues grâce au logiciel *GraphPad Prism version 6.01 ®* (voir annexe).

I-Rôle de l'endothélium dans les effets vasculaires d'ADF

ADF induit une relaxation sur les coronaires de porcs présentant un endothélium fonctionnel et pré-contractés au U46619. La relaxation endothélium-dépendante commence à la concentration de 1 $\mu\text{g/ml}$ et atteint son maximum à 10 $\mu\text{g/ml}$ ($E_{\text{max}} = 102,31\%$) (Fig.25)

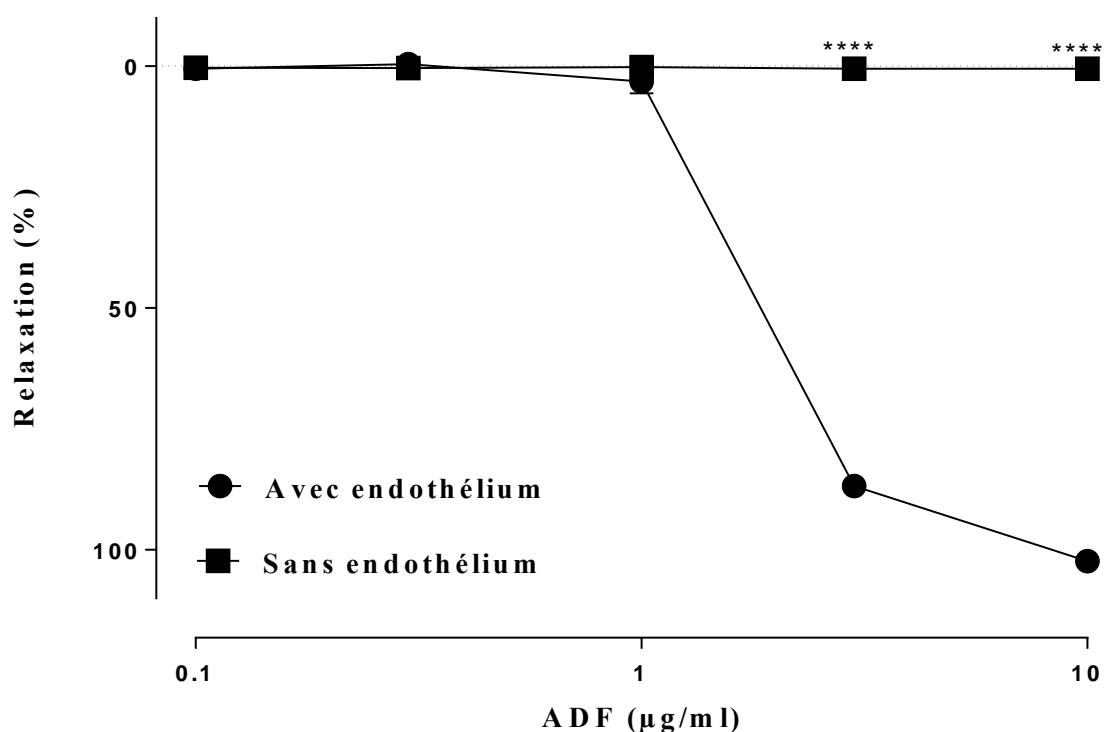


Figure 25 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'*Adansonia digitata*. Au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-contractée à l'U46619, en présence et en l'absence d'endothélium fonctionnel. Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM de 6 mesures.

****p < 0.0001

II-Rôle du monoxyde d'azote dans les effets vasorelaxants d'ADF

L'incubation pendant 30 mn de la L-NA (300 μ M), inhibiteur du NO synthase endothéliale, entraîne une diminution significative de la vasorelaxation endothélium-dépendante induite par ADF (approx. 52,46 % d'inhibition de E_{max}) (fig. 26).

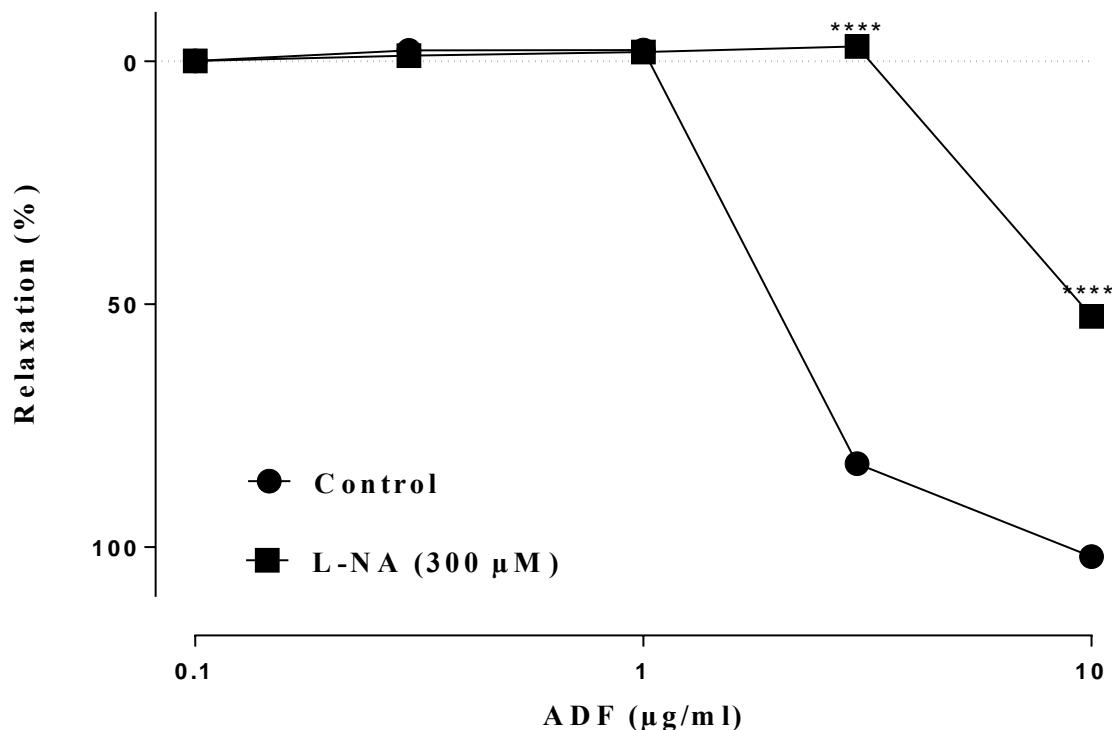


Figure 26 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'*Adansonia digitata* au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec la L-NA (300 μ M pendant 30 minutes avant l'addition de l'U46619. Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM de 6 mesures.

**** p < 0.0001 vs control

III-Rôle de la Prostacycline dans les effets vasorelaxants d'ADF

La présence d'indométhacine ($10 \mu\text{M}$), un inhibiteur de la synthèse de la prostacycline pendant 30 minutes, n'affectent pas de manière significative la vasorelaxation endothélium-dépendante induite par ADF (fig. 27).

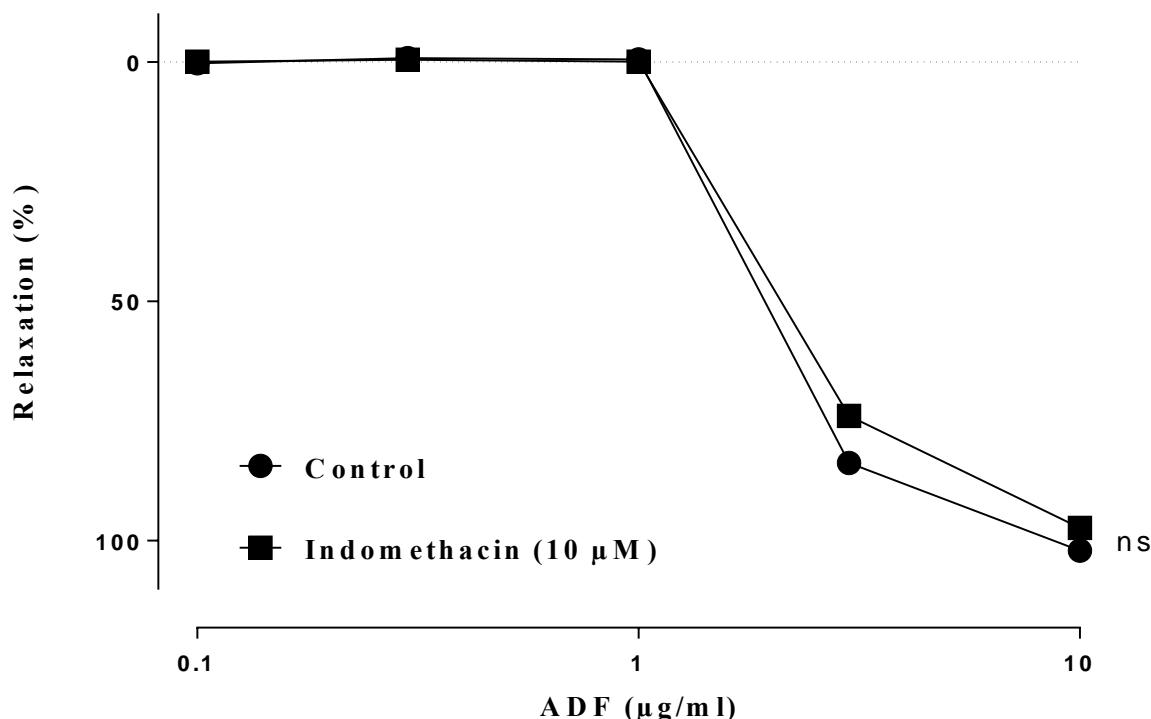


Figure 27 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'*Adansonia digitata* au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec de l'indométhacine ($10 \mu\text{M}$), pendant 30 minutes avant l'addition du U46619. Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM de 6 mesures. ns = non significative vs control.

IV-Rôle des EDHF dans les effets vasorelaxants d'ADF

Le maximum d'inhibition (72% de E_{max}) est obtenu avec la combinaison apamin (100 nM) plus Tram-34 (100 nM), deux inhibiteurs des EDHF (pendant 30 mn) (fig. 28).

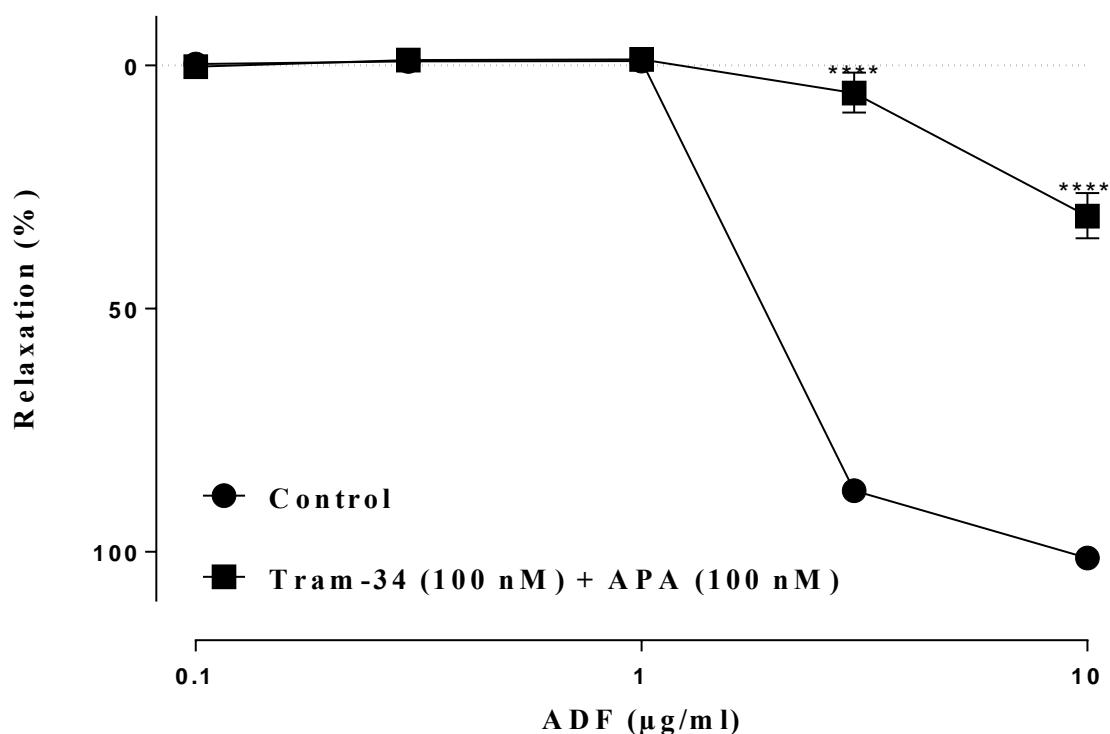


Figure 28 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'*Adansonia digitata* au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec de l'apamin (100 nM) plus du TRAM (100 nM) pendant 30 minutes avant l'addition du U46619. Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM de 6 mesures. ***p < 0.0001 vs control.

V- L'implication de la voie des PI3-Kinase/Akt Src dans les effets vasculaires de ADF

L'incubation pendant 2 heures de Wortmannin (3×10^{-8} M), inhibiteur de la voie PI3-Kinase/AKT, entraîne une inhibition significative de la vasorelaxation endothélium-dépendante induite par ADF (99 % d'inhibition de E_{max}) (fig. 29).

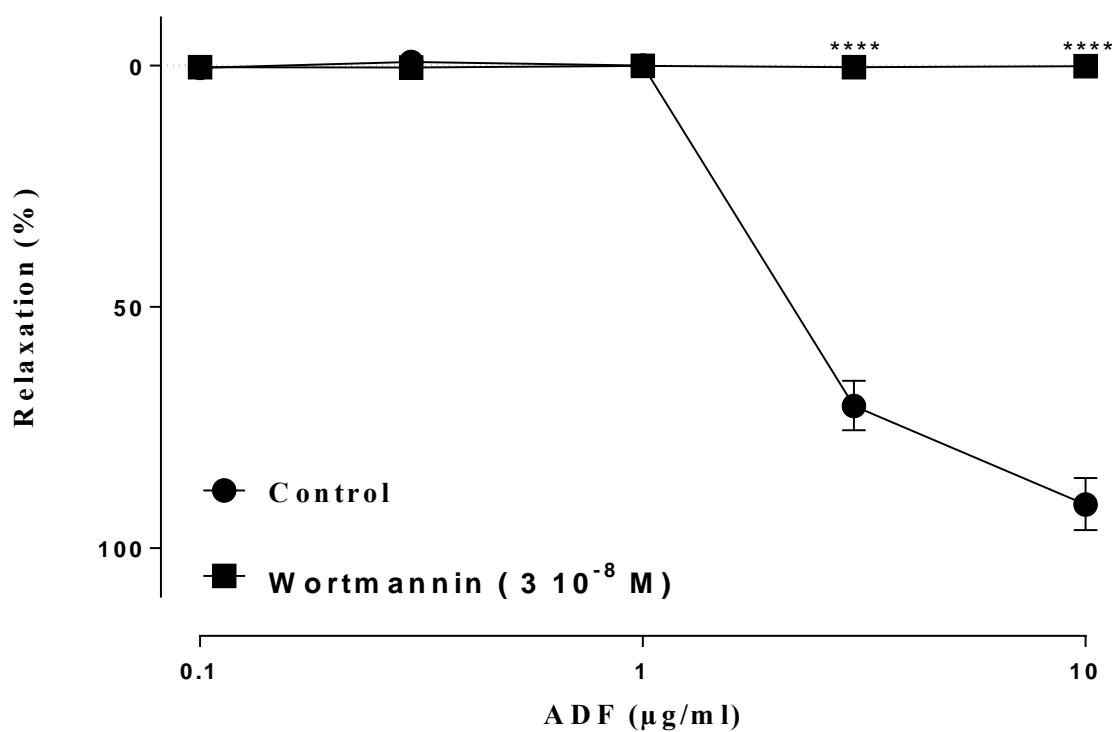


Figure 29 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'*Adansonia digitata* au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec la wortmannin (3×10^{-8} M) pendant 2 heures avant l'addition du U46619. Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM de 6 mesures. ***p < 0.0001 vs control.

VII- Rôle du stress oxydatif dans les effets vasorelaxants d'ADF

La présence d'un antioxydant, le MnTMPyP (10^{-4} μ M) inhibe de manière significative la relaxation vasculaire induite par ADF (91,69 % d'inhibition d'Emax) (fig. 30).

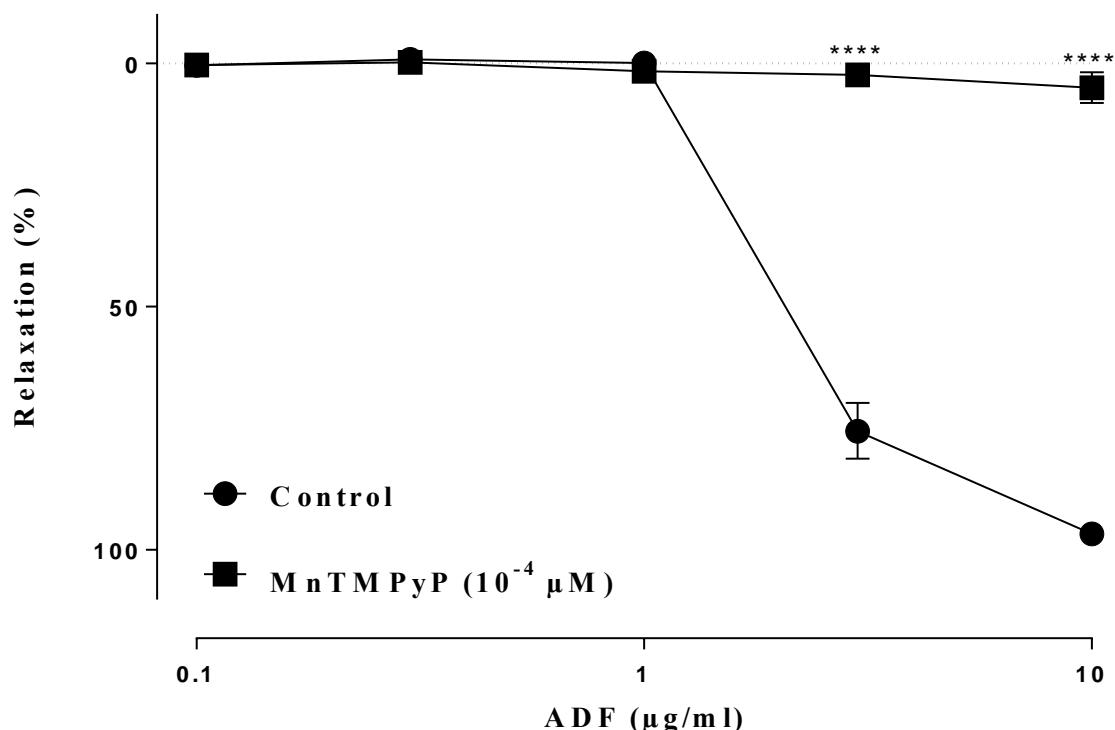


Figure 30 : Courbes effet-concentration de l'extrait de feuilles d'*Adansonia digitata* au niveau de l'artère coronaire isolée de porc pré-incubée avec la MnTMPyP (10^{-4} μ M) pendant 30 minutes avant l'addition du U46619. Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM de 6 mesures. ***p < 0.0001 vs control

CHAPITRE III : DISCUSSION

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que l'extrait hydro-éthalonique des feuilles *d'Adansonia digitata* (ADF) induit sur des artères coronaires de porc pré-contractées à l'U46619, une vasorelaxation endothélium-dépendant. Le pourcentage de cette relaxation est d'environ 100%. Cette expérience, nous a permis de mettre en évidence un effet vasodilatateur d'un extrait de feuille *d'Adansonia digitata* sur des artères coronaires de porc. Cet effet est endothélium et dose-dépendante. Ce résultat va dans le même sens que ceux rapportés par de nombreuses études démontrant le rôle prédominant de l'endothélium vasculaire dans les mécanismes de la vasorelaxation induite par les polyphénols [29]. Nous savons que la vasorelaxation endothélium-dépendant relève de trois facteurs relaxants majeurs, à savoir le Monoxyde d'azote (NO), les prostacyclines (PGI2) ainsi que le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF). Ces derniers sont produits respectivement par la NOS endothéliale, la COX et une source non encore déterminée pour l'EDHF [29].

L'inhibition de la NOS, enzyme responsable de la synthèse du NO, par la L-NA entraîne une perte significative de la vasorelaxation endothélium-dépendant (approximativement 50%) induite par les feuilles *d'Adansonia digitata*. Par contre l'inhibition des COX, enzyme responsable de la synthèse des prostacyclines par l'indométacine à un effet moindre. Nous en concluons donc que le NO joue un rôle dans la vasorelaxation induite par l'extrait éthalonique des feuilles *d'Adansonia digitata*. Nous précisons que la L-NA n'annule pas totalement la réponse relaxante induite par l'ADF ce qui suggère l'implication d'autres voies de relaxation impliquant d'autres enzymes et/ou mécanismes et voies de signalisation.

Il est admis que quelle que soit sa nature, le phénomène EDHF prend naissance avec une hyperpolarisation résultant de l'activation des canaux potassiques calcium dépendants de faible et de moyen conductance (SKca IKca) localisés au niveau des cellules endothéliales [31]. Ainsi l'induction d'apamin plus Tram 34 inhibiteur des EDHF affecte de manière significative la vasorelaxation

(approximativement 70%). Ce résultat suggère que l'effet vasorelaxant induit par l'ADF impliquerait beaucoup plus la voie des EDHF que la voie du NO d'origine endothéiale contrairement aux résultats obtenus avec l'écorce d'*A. digitata* où les EDHF étaient à la limite pas du tout impliqués dans la vasorelaxation [74].

Nous constatons une réduction importante de la relaxation après introduction d'un analogue membranaire du superoxyde dismutase, le MnTTPyP indiquant alors que l'induction de la relaxation implique un événement redox-sensible. Ainsi les espèces réactives de l'oxygène exercent ici un effet bénéfique et jouent un rôle important dans la voie d'activation du NO synthase endothéiale.

L'incubation avec la wortmannine inhibiteur de la voie des PI3-Kinase/Akt provoque une réduction significative de la vasorelaxation induite par ADF. Dans la littérature il est rapporté que la voie PI3-Kinase/Akt est la principale voie d'activation de la NO synthase endothéiale par les polyphénols végétaux [57]. Ces polyphénols agissent en favorisant la libération de facteurs relaxant dérivés de l'endothélium comme le monoxyde d'azote [79]. D'après les travaux de Fitzpatrick, les polyphénols induisent une vasorelaxation endothélium-dépendant à faible dose et endothélium-indépendant à forte dose [24]. Rappelons que les feuilles d'*Adansonia digitata* possèdent les composants tels que l'adansin, la catéchine, le tanin, de la gomme, de la pectine, des alcaloïdes, des stérols, des triterpènes, et du mucilage. Elles contiennent des vitamines parmi lesquelles la vitamine A, la vitamine B, la vitamine C et des flavonoides. Elles possèdent des éléments minéraux comme le calcium, le potassium, le sodium, le magnésium, le manganèse, le phosphore, le chlore, le fer et le zinc et les acides aminés [30]. Ces résultats sont en accord avec les études précédemment réalisées au laboratoire de physiologie montrant que les sources riches en polyphénols (par exemple, le jus de raisin, le vin rouge et un extrait Crataegus) induisent une relaxation dépendante de l'endothélium et médiée la voie NO- redox-sensible et EDHF [8]. En outre, il a été montré que la

relaxation induite par une source riche en polyphénols est médiée par l'activation de la voie redox-sensible PI3-kinase/Akt Src conduisant à l'activation de la NO synthase endothéliale par phosphorylation [7].

**CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS**

Les maladies cardiovasculaires constituent un véritable problème de santé publique dans le monde et particulièrement dans les pays en voie de développement. L'hypertension artérielle en constitue la maladie la plus fréquente. Les travaux réalisés au cours de ces dernières années chez l'homme et sur divers modèles d'animaux ont permis d'établir que les principales pathologies cardiovasculaires (Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, athérosclérose...) sont associées à l'apparition d'une dysfonction endothéliale c'est-à-dire la perte d'un équilibre entre facteurs vasodilatateurs et facteurs vasoconstricteurs d'origine endothéliale. D'après l'Organisation mondiale de la santé, l'hypertension artérielle est à l'origine de nos jours, de plus de 30% des décès dont 78% de cas sont recensés dans les pays en voie de développement. Sa prise en charge reste un réel enjeu, car si l'efficacité des traitements existants a été largement prouvée, leur accessibilité financière reste problématique. Ce travail expérimental mené au laboratoire de physiologie avait comme objectif principale d'étudier les effets vasculaires d'une plante de la pharmacopée sénégalaise, *Adansonia digitata*, fréquemment utilisée en alimentation humaine, et surtout riche en composés polyphénoliques. Notre étude s'est donc intéressée à la mise en évidence des propriétés vasodilatatriques d'un extrait brut de feuille d'*Adansonia digitata*. Nous avons procédé à une extraction par macération et c'est un mélange hydro-éthanolique qui nous a servi de solvant 40% Eau et 60% Ethanol. Nos résultats ont montré que l'extrait hydro-éthanolique de la feuille d'*Adansonia digitata* induit une relaxation totale c'est-à-dire d'environ 100% sur des coronaires de porcs présentant un endothélium fonctionnel et pré-contractés avec le U46619 et une relaxation de moins de 1% sur des coronaires de porcs dépourvus d'enthothélium. Cela montre que la vasorelaxation induite par l'extrait est endothélium- dépendant.

Cette vasorelaxation obtenue suite à l'introduction de l'extrait est médié par le NO, l'un des principaux vasodilatateurs d'origine endothéliale (50%) mais encore plus par les EDHF qui bloquent la vasorelaxation d'environ 70%.

Ce même effet semble être bloqué par la voie PI3-kinase/Akt qui active la NO synthase endothéliale, l'enzyme responsable de la production de monoxyde d'azote. Par contre les prostacyclines ne semblent pas jouer un rôle dans ces effets vasculaires.

La présence d'un antioxydant, le MnTlMPyP (10^{-4} μ M) inhibe de manière significative la relaxation vasculaire induite par l'extrait. Cela montre que l'activation de cette voie nécessite la présence d'espèces radicalaires dérivées de l'oxygène.

En résumé la présente étude rapporte la capacité de l'extrait brut hydro-éthanolique des feuilles d'*Adansonia digitata* à induire une vasorelaxation endothélium-dépendant redox-sensible sur des coronaires de porc. Cette vasorelaxation induite par l'extrait est médiée par le NO, l'un des principaux vasodilatateurs d'origine endothéliale mais encore plus par la voie des EDHF. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que l'extrait de Feuille d'*Adansonia digitata* peut exercer des effets bénéfiques sur l'endothélium fonctionnel en réduisant le tonus vasculaire. Les résultats de cette étude représentent un véritable espoir dans la recherche de molécules bioactives pour la prise en charge et la prévention à un moindre coût, de l'hypertension artérielle et de l'infarctus du myocarde. Elle contribue aussi à la valorisation et au développement des plantes de la pharmacopée sénégalaise. D'autres recherches seront nécessaires du point de vue phytochimique dans le but de donner des informations plus précises sur la composition en substances bioactives de l'extrait hydro-éthanolique de la feuille d'*Adansonia digitata*, des études pharmacodynamiques et cliniques afin de confirmer l'efficacité de l'extrait, mais également tester l'extrait sur un modèle de vaisseaux de résistance comme l'artère mésentérique principale ou l'artère carotide.

Ces études devront permettre :

- de confirmer l'effet curatif et préventif vasculaire de la feuille d'*Adansonia digitata* dans des modèles *in vivo*, aussi bien chez l'animal que chez l'homme
- d'identifier par des méthodes de fractionnement les composés responsables de cette vasorelaxation.
- D'en faire un Alicament.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

[1]-Adeilstein RS, Hathaway DR (1979). Role of calcium and cyclic adenosine 3,5 monophosphate in regulating smooth muscle contraction. Mechanism of excitation contraction coupling in smooth muscle. *Am J cardiol* ; 44 : 783-7

[2]ADRIAN, J. et LUNVEN, P. (1960). Intérêt alimentaire de la feuille et de la pulpe du fruit de baobab (*Adansonia digitata*). *Annale de la nutrition et de l'alimentation*, 1 : 263285.

[3]-Afolabi O. R, Popoola T.O.S (2005). «The effects of baobab pulp powder on the micro flora involved in tempe fermentation» *Eur food Res technol pages* 187-190.

[4]-Ahlquist RP (1948). A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 153:586-600.

[5]-Amarteifio J.O, Masase M.O (2006). « The chemical composition of selected indigenous fruits of Botswana» *J. Appl. Sci. Environ. Mgt. June pages* 43-47.

[6]-Ananil K, J. B. Hudson2 C. De Souza, K. Akpazanal, G.H.N. Tower3, J.T. Amazon4 and M. Gbeassor (2000). «Investigation of medicinal plants of Togo for antiviral and antimicrobial activities». *Pharmaceutical biology* 12 issues per year janvier pages 40-50.

[7]-Anselm E, Socorro VF, Dal-Ros S, Schott C, Bronner C, Schini-Kerth VB (2009). Crataegus special extract WS 1442 causes endothelium-dependent relaxation via a redox-sensitive Src- and Akt-dependent activation of endothelial NO synthase but not via activation of estrogen receptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 53, 253–260.

[8]-Auger C, Chataignau T, Schini-Kerth VB (2009). Vascular protection by grape-derived polyphenols. *Agro Food Industry Hi-Tech* 20, 38–40.

[9]-Basdevant A, Laville M, Lerebours E. (2001). . Baum, D. (1995b). A systematic revision of *Adansonia* Bombacaceae. *Annals of Missouri Botanical Gardens*, 82, pp. 440-470, «Traité de nutrition, clinique de l'adulte» pages 200

[10]-Bianchini JP, Ralaimanarivo A, Emile M ; Waegell B. (1982) «Hydrocarbons, sterols and tocopherols in the seeds of six *Adansonia* species»; Elsevier science Ltd. All rights reserved. vol 21, page 1981-1987 (phytochemistry).

[11]-Bellien J, Joannides R, Jacob M, Arnaud P, Thuillez C (1984). Role of vascular calcium activated potassium channels in the regulation of human peripheral conduct artery diameter. *Arch.mal.coeur.vaisseau* 32 510–516.

[12]-Black SM, Sanchez LS, Mata-Greenwood E, Bekker JM, Steinhorm RH, Fineman JR (2001). sGC and PDE 5 are elevated in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am J Physiol*; 281: L1051-L1057

[13]-Boullard B. et al. (2001) «Dictionnaire, plantes médicinales du monde ; réalités et croyances», édité par ESTEM Paris, page 636.

[14]-Burkill H.M. Et al (1985). « The useful plants of west tropical Africa», vol1 families A-D; edition2: royal Botanic gardens kew.

[15]-Burnstock G, Chamley J, Campbell G (1980). The innervation of arteries. In Structure and function of the circulation. Ed. Schwartz C, Werthseen N, Wolf S. 50:67-96.

[16]-Carafoli E (1991). Calcium pump of the plasma membrane. *Physiol Rev E* 71:129-153.

[17]-Carafoli E (1992). The Ca²⁺ pump of the plasma membrane. *J Biol Chem* 267:2115-2118.

[18]- Codjia, J., Assogbadjo, A., & Ekué, M. (2003). Diversité et valorisation au niveau local des ressources forestières alimentaires végétales du Bénin *Cah. Agric.* , 12, 321–331.

[19]-Deslandes Jean-Claude (1991). Les dérives nitrés -Principes d'action et Indication en urgence. *Revue Urgence pratique* 29-34.

[20]-Elke Sokoya (2007). Impaired cAMP signaling does not account for the attenuated EDHF-mediateddilation in female rat middle cerebrat artery .Department of Anesthesiology, Baylor College of Medecin, Huston,Tx 77-79.

[21]-Eromosele I.C, Eromosele C.O and Kuzhkuzha D.M (1991). «Evaluation of mineral elements and ascobic-acid content in fruit of some wild plants». *Plant Foods for human nutrition* pages 151-154.

[22]-Fabrice Plaisier (2008). Canaux potassiques du muscle cérébral au cours du processus d'ischémie –preperfusion cibles potentiels dans la plasticité cérébrale. *Thèse d'exercice Université de Lille II*, 52-54.

[23]-Féléto M, Busse R, Edwards G, Fleming I, Weston.H.A, Vanhoutte P.M (2003). Dialogue entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses. *Médecine/Sciences* 19; 1242-50.

[24]-Féléto M, Vanhoutte PM (2006). Endothelium dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J physiol.*

[25]-Fitzpatrick D.F; Hirschfield S.L; Coffey R.G (1993). Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiology* 265 : 774-778

[26]-Fopa Olive kenne (1994). «Contribution à l'étude de l'activité antidiarrhéique de la pulpe de fruit de *Adansonia digitata* L. (Bombacaceae)» thèse de l'université Cheikh Anta diop (Dakar) page 73.

[27]-Fortin Daniel Modoulà Guymaynard (1997). «Plantes médicinales des sahel». *Enda-éditions Dakar* pages 280.

[28]-Furchtgott RF, Vanhoutte PM (1989). Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Faseb J*, 3; 2007-2018

[29]-Furchtgott RF, Zawadski JV (1980). The obligatory rôle of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *J Vatare* 67; 37-6767.

[30]-Gaiwe R, Nkulinkye Nfura T, Bassene E, OlschWang D, Ba D and Pousset J.L (1989). «Calcium and mucilage in the leaves of *Adansonia digitata* (baobab) » International journal of crude drug. *Research* 27 (2): pages 101-104

[31]-Gluais P, Lonchampt M, Morrow JD, Vanhoutte PM, Féléto M (2005). Acetylcholine-induced endothelium dependant contractions in the SHR aorta : The Janus face of prostacyclin. *Br J pharmacol* ; 146 :834-845

[32]-Godfraind T (1994). Calcium antagonists and vasodilatation. *Pharmacol* ; 64:37-75.

[33]-Guimaraes S, Moura D (2001). Vascular adrenoceptors, an update. *Pharmacol Rev* 53:319-356

[34]-Guyot M (1992). Systématique des angiospermes (référence à la flore du Togo). *Editoyo*, Lomé ; 156p

[35]-Hanson KA, Burns F, Rybalkin SD, Miller JW, Beavo J, Clarke WR (1998). Developmental changes in lung cGMP phosphodiesterase-5 activity, protein and message. *Am J Respir Crit Care Med*; 158: 279-288

[36]-Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD, Miller JW, Ab-man SH, Clarke WR (1998). Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol* 275(5 Pt 1); L931-41

[37]-Hennen Georges. Endocrinologie Edition DeBoeck Université, p 63-165.

[38]-Hirata Y, Emori T, Eguchi S et al (1993). Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J. Clin. Invest*; 1367-1373

[39]-Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K and Ma-saki T (1988). Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria. *Am. J. Physiol* ; H970-H973

[40]-Jino H, Kurahashi k, Usui H, Nakata Y, Shimizu Y (1996). Possible involvement of endothelial leukotrienes in acetylcholine induced contraction in rabbit coronary artery. *Life Sciences*, 59: 961-967.

[41]-Joffres Mr, Ghadrian P, Foder J G, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P (1997). Awareness, treatment and control of hypertension In Canada. *Am J Hypertense*; 10 : 1097

[42]-Jozsef L, Khreiss T, Fournier A, Chan JS and Filep JG (2000), Extracellular signal-regulated kinase plays an essential role in endothelin-1-induced homotypic adhesion of human neutrophil granulocytes. *Br. J. Pharmacol*; 1167-1174

[43]-Karumi Y, Augustine A.I and Umar I.A (2008). «Gastroprotective effects of aqueous extract of *A. digitata*. Leaf on Ethanol- Induced ulceration in Rat»; *Asian Network for scientific information* pages 225-228.

[44]-Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, Hez (2005). Global Burden of Hypertension : analysis of worldwide data. *The Lancet*, 15 janvier, Vol 365, NO 9455, 217- 23

[45]-Kerharo J. et Adam J.G (1974). «La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : plantes médicinales et toxique» édition : *Vigot frères, Paris*, page 1111.

[46]-Kerwin JF Jr, Relier M (1994). The arginine-nitric oxide pathway: a target for new drugs. *Med.Res.Rev* 14: 23-73.

[47]-Kokwaro J. O. et al (1993). «Medicinal plants of East Africa». *Kenya Literature bureau*, Nairobi, Pages 401.

[48]-Kwan CY (1982). Mg²⁺- or Ca²⁺-activated ATPase activities of plasma membranes isolated from vascular smooth muscle. *Enzyme* 28: 317-327.

[49]-Lamontagne D, Koning A, Bassenge E, Busse R (1992). Protacyclin and nitric oxide contribute to the vasodilator action of acetylcholine and bradukinin in the intact rabbit coronary bed. *J cardiovasc pharmacol*; 20: 652-7

[50]-Landry Yves, Gies Jean Pierre (1897). Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique. *Edition* 62: 91-312.

[51]-Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG Jr (1967). Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214: 597-598.

[52]-Leikert J.F., Rathel T.R., Wohlfart P., Cheynier V., Vollmar A.M., Dirsch V.M (2002). Red wine polyphénols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation* 106: 1614-1617.

[53]-Le Grand A. et al (1989). «Les phytothérapies anti-infectieuse de la forêt savane, Sénégal (Afrique occidentale) : un résumé des substances phytochimiques et activité antimicrobienne de 43 espèces». *Elsevier scientific publishers Ireland ltd*, pages 315-338.

[54]-Locher C.P, M.T. Burch, H.F. Mower, J. Berestecky, H. Davis, B. Van Poel, A. Lasure, D.A. Vanden Berghe, A.J. vlietinck (1995). «Anti-microbial activity and anti-complement activity of extracts obtained from selected Hawaiian medicinal plants». *Elsevier science Ireland LTD. All rights reserved.* pages 23-32.

[55]-Malgras D. et al (1992). « Arbres et arbustes guérisseurs des savanes malianes» *ed : ACCT- Karthala 1992.*

[56]-Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide path-way. *N Engl J pages* 34-43

[57]-Ndiaye M, Chataigneau M, Labysheva I, Chataigneau T, Schini-Kerth VB, FASEB J. (2005). Red wine polyphenols- induced , EDHF-mediated relaxation in porcin coronary arteries through is due to the redox sensitive PI3- kinase/Akt-dependent phosphorylation of endothelial NO-synthasis in the isolated porcine coronary artery. 19(3): 455-7. *Epab 2004 Dec 28.*

[58]-Nour A A, Magboul B.I and kheiri N.H. (1980). «Chemical composition of baobab fruit (*A digitata L.*) » *Tropical science* 22 (4) 383-388.

[59]-Okogbule-Wonodi AC, Ibe BO, Yue BW, Hsu S, Raj JU (1998). Phosphodiesterase activity in intrapulmonary arteries and veins of perinatal lambs. *Mol Genet Metab*; 65(3):229-37

[60]-OMS (2013). Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. ISBN: 978 92 4 550609 9, pp. 72.

[61]-Osman Magdi A. et al (2004). «Chemical and nutrient analysis of baobab (*Adansonia digitata*) fruit and seed protein solubility» *Plant foods for human nutrition* pages 29-33.

[62]-Papapetropoulos, A., Andreopoulos, S. et al (2001). Regulation of the nitric oxide synthase-nitric oxide-cGMP pathway in rat mesenteric endothelial cells. *J Appl Physiol* 91; 2553-60 .

[63]-Patricia K. MD, Megan W. BS, Kristi R, Paul M, Paul K. W. MD, Jiang He MD (2007). Global burden of hypertension : analysis of worldwide; 63-65

[64]- Pebret F (2008). Anatomie Physiologie Pharmacologie générale 6éme édition revue et augmentée Edition Heures de France 57-263.

[65]-Ramadan A, Harraz F.M and El Mougy S.A (1994). «Anti-inflammatory analgesic and antipyretic effects of the fruit pulpe of *A. digitata*. » *Fitoterapia* 65 (5) pages 418-422.

[66]-Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al (2002). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*; 346: 896–903

[67]-Sakaly L.Y. Caractérisation in vitro de l'effet vasorelaxant d'Hibiscus sabdariffa (Malvacées) et étude des mécanismes impliqués. Thèse pharm., Dakar: 2008. N°98.

[68]-Schini-Kerth V.B (1999b). Vascular biosynthesis of nitric oxide : effect on hclostasis and fibrinolysis, *Transfus.Clinic Biolô* 335-363.

[69]-Schini V.B and Vanhoutte P.M (1993). Rôle of Larginin - nitric smooth *mascle*.*Azneimiitelforschmg* 44: 432-435

[70]-Sennequier Nicolas, Vadon (1998). Le Goff Sandrine: Biosynthèse du NO (mécanisme, régulation et contrôle). *Médecine/science*; 14 :1185-95

[71]-Shahat Abdelaoty A. et al (2006). «Procyanidin from *Adansonia digitata*» Taylor and Francis Ltd, pages 445-450.

[72]-Shirahase H, Kurahashi K, Fujiwara M, Fukui k (1987). Possible role of endothelial thromboxaneA2 in the resting tone and contractile response to acetylcholine and arachidonic acid in canine cerebral arteries. *Journal of cardiovascular pharmacology* 10; 517-522.

[73]-Sidibé, & Williams, J. (2002). *Baobab Adansonia digitata: Fruits for the future* (Vol. 4). Univ. Southampton, UK: International Center for Underutilized Crops (ICUC).

[74]-Thèse Seydina Kane .Th. Propriétés vasodilatatrice de l'écorce d'*adansonia digitata* page 84. pages 70- 75

[75]-Thusu KG, Morin FC, Russel JA, Steinhorn RH (1995). The cGMP phosphodiesterase inhibitor Zaprinast enhances the effect of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*; 152: 1605-1610

[76]-Tina Kyndt, Achille E. Assogbadjo, Olivier J. Hardy, Romain Glele Kakai, Brice Sinsin, Patrick Van Damme and Godelieve Gheysen. (2009). «Spatial genetic structuring of baobab (*Adansonia digitata*, Malvaceae) in the traditional agroforestry systems of West Africa» Published online ahead of print April 16, 2009; doi:10.3732/ajb.0800266 *American Journal of Botany*.

[77]-Tortora GJ GS (2001). **Principe d'anatomie et de Physiologie** pages 23-78

[78]-Vanhoutte PM. Endothelium-derived free radicals:for worse and for better. *J Clin Invest* 707: 23-25.

[79]-Vanhoutte PM (2003). Vascular Nitric Oxide ; American Heart Association, Thorac. Cardiovasc. Surg ; 126(1) :208-215.

[80]-**Vanhoutte PM, Rimele TJ (1982).** Role of endothelium in the control of vascular smooth muscle function. *J physiol (Paris)*; 78: 681-686

[81]-**Wolinsky H, Glagov S (1967).** Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circ Res* 20: 409-421.

[82]-WIKIPEDIA consulté le 14 mai 2016

WWW.Etnopharmacologia.Org/prelude/images/adansonia-digitata

[83]- WIKIPEDIA consulté le 15 mai 2016 WWW.Pasteur.fr/Conf/nitric-abstracts.html

[84]-**Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988).** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-5.

[85]-**Yazzie D, Vanderjagt D.J. Pastuszyna, Okolo A. Glewr.H. (1987).** «The amino acid and mineral content of baobab's (*A. digitata*) leaves». *Elsevier, New York, NY Etats-Unis* pages 189-193.

[86]-**Ziegler JW, Ivy DD, Fox JJ, Kinsella JP, Clarke WR, Abman SH (1995).** Dipyridamole, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, causes pulmonary vasodilation in the ovine fetus. *Am J Physiol*; 269 (Heart Circ Physiol): H473-H479

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :
Le président du jury

Vu :
Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer
Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par
délégation
Le Doyen

RESUME

L'hypertension artérielle serait la cause de près de la moitié des accidents vasculaires cérébraux et des accidents cardiaques dans le monde. Malgré l'efficacité et les progrès de la médecine moderne le nombre d'infarctus augmentent de plus en plus ceci du fait du coût onéreux des médicaments antihypertenseurs. C'est tout le sens de notre étude qui propose une alternative thérapeutique basée sur l'utilisation des plantes de la pharmacopée traditionnelle. Nous avons mis en évidence ex-vivo les effets vasorelaxants de l'extrait brut hydro-éthanolique des Feuilles *d'A. digitata* sur des artères coronaires de porcs. Nous avons procédé à une extraction par macération nous avons utilisé l'Ethanol sous forme d'un mélange eau /éthanol avec 40%. Eau et 60% éthanol.

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que l'extrait hydro-éthanolique des feuilles *d'A. digitata* (ADF) induit sur des artères coronaires de porc pré-contractées à l'U46619 : une vasorelaxation endothélium-dépendant. Le pourcentage de cette relaxation est d'environ 100%.

En résumé la présente étude rapporte la capacité de l'extrait brut hydro-éthanolique des feuilles *d'A. digitata* à induire une vasorelaxation endothélium-dépendant et redox-sensible sur des coronaires de porc.

Mots Clés : *Adansonia digitata*, Artères coronaires de porc, U46619, Endothélium, Hypertension artérielle.

Email : doucomail@gmail.com