



UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé
(UFR/SDS)
Section Pharmacie

Année Universitaire 2007-2008

Thèse n° 073

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PROPRIETES
ANTIHYPERTENSIVES DE *GUIERA SENEGALENSIS*
J.F GMEL (*COMBRETACEAE*): EVALUATION *IN*
VITRO DE L'EFFET DE L'EXTRAIT AQUEUX DES
FEUILLES SUR LA MUSCULATURE LISSE
VASCULAIRE (AORTE ISOLEE DE LAPIN)**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2008 pour l'obtention

Du grade de **Docteur en Pharmacie**

(Diplôme d'Etat)

Par

OUEDRAOGO Marie Valérie Wendyam

Née le 14 Avril 1979 à Ouagadougou

Directeur de thèse :

Pr Ag Jean Baptiste NIKIEMA

Codirecteur :

Dr Sylvain OUEDRAOGO

Jury :

Président :

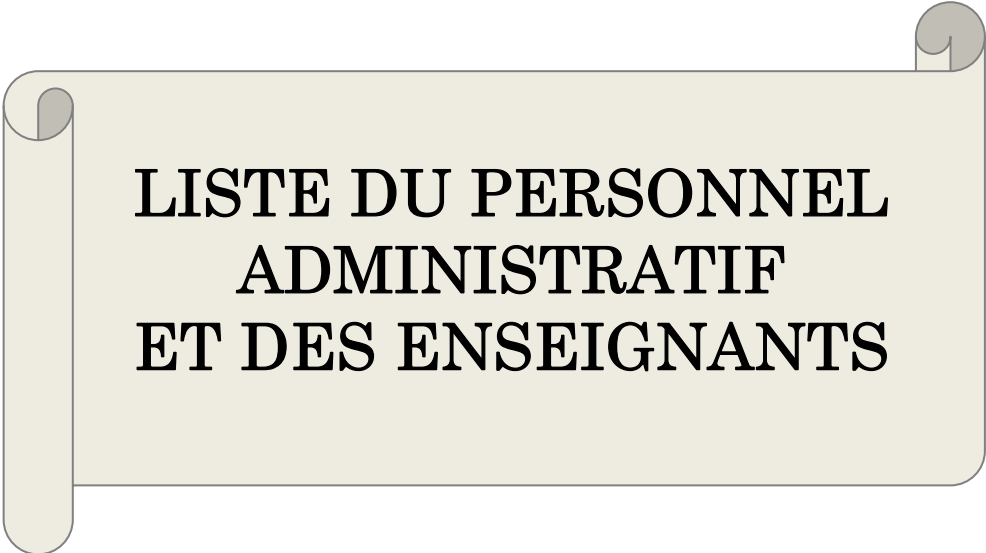
Pr Ag Théophile Lincoln TAPSOBA

Membres :

Pr Ag Jean Baptiste NIKIEMA

Dr Marius LOMPO

Dr Moussa OUEDRAOGO



**LISTE DU PERSONNEL
ADMINISTRATIF
ET DES ENSEIGNANTS**

LISTE DES RESPONSABLES ADMINISTRATIFS DE L'UFR/SDS

Directeur	P ^r Mamadou SAWADOGO
Directeur Adjoint	P ^r Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Médecine	P ^r Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Pharmacie	P ^r Mamadou SAWADOGO
Directeur des stages de la section Médecine	P ^r Ag. Alain BOUGOUMA
Directeur des stages de la section Pharmacie	P ^r Ag. Jean Baptiste NIKIEMA
Directeur des stages de l'UFR/SDS (Bobo-Dioulasso)	P ^r Blami DAO
Secrétaire Principal	M ^f Olivier Leperson SANWIDI
Responsable du Service Administratif Financier et Comptable	M ^f Hervé Ollo TIOYE
Responsable de la Scolarité	M ^{me} Clotilde HIEN/ZONGO
Responsable de la Bibliothèque	M ^{me} Mariam TRAORE/SALOU
Secrétaire du Directeur	M ^{me} Juliette DIARI/KANZONGO
Secrétaire du Directeur Adjoint	

I- ENSEIGNANTS PERMANENTS

1- Professeurs titulaires

GUIGUEMDE T. Robert	Parasitologie
SOUDRE B. Robert	Anatomie Pathologie
GUISSOU I. Pierre	Pharmacologie - Toxicologie
SONDO K. Blaise	Santé Publique
DRABO Y. Joseph	Médecine Interne/Endocrinologie
LANKOANDE Jean	Gynécologie Obstétrique
ILBOUDO P. Daniel	Gastro-entérologie
TRAORE Adama	Dermatologie - Vénérologie
OUOBA Kampadilemba	Oto Rhino Laryngologie
SAWADOGO Mamadou	Biochimie
OUEDRAOGO Arouna	Psychiatrie
ZABSONRE Patrice	Cardiologie

2- Maîtres de conférences Agrégés

OUEDRAOGO K. Raphaël	Orthopédie
TALL François Housséini	Pédiatrie
KABORE B. Jean	Neurologie
KAM K. Ludovic	Pédiatrie
WANDAOGO Albert	Chirurgie Pédiatrique
LENGANI Adama	Néphrologie
SANOOU Joachim	Anesthésie - Réanimation
TAPSOBA Théophile L.	Biophysique - Médecine Nucléaire
AKOTIONGA Michel	Gynécologie - Obstétrique
BOUGOUMA Alain	Gastro - Entérologie
CISSE Rabiou	Radiologie
OUANGO G. Jean Gabriel	Psychiatrie
OUEDRAOGO Rasmata/TRAORE	Bactériologie - Virologie
SANO Daman	Chirurgie Viscérale
TRAORE Si Simon	Chirurgie Viscérale

KABRE Abel
MILLOGO Athanase
NIKIEMA Jean Baptiste
YE Diarra/OUATTARA
OUEDRAOGO Nazinigouba
SANGARE Lassana
NACRO Boubacar
DAO Maïmouna/OUATTARA
OUEDRAOGO T. Laurent
LOUGUE Claudine Léonie/SORGHO
OUEDRAOGO Martial
NIAMBA Pascal Antoine
MEDA Nonfounikoun
SOME Issa Touridomon
SEMDE Rasmané
GOUMBRI Olga M. /LOMPO
OUEDRAOGO Théodore
BONANE / THIEBA Blandine

Neuro-Chirurgie
Neurologie
Pharmacognosie
Pédiatrie
Anesthésie / Réanimation
Bactériologie - Virologie
Pédiatrie
Oto Rhino Laryngologie
Santé Publique
Radiologie
Pneumo-phtisiologie
Dermatologie Vénérologie
Ophtalmologie
Chimie Analytique
Pharmacie Galénique
Anatomie Pathologie
Anatomie Humaine
Gynécologie - Obstétrique

3- Maîtres Assistants

TRAORE Abdoulaye
TRAORE Lady Kadidiatou
TOURE Boubakar
KARFO Kapouné
TRAORE Antoinette/BELEM
KAMBOU Timothée
BAMOUNI Y. Abel
ZOUBGA Z. Alain
SAMANDOULGOU K. André
BANDRE Emile
SAWADOGO Appolinaire
DABOUE M. D. Arsène
BAMBARA Moussa

Santé Publique
Parasitologie
Gynécologie - Obstétrique
Psychiatrie
Pédiatrie
Urologie
Radiologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chirurgie Générale et Digestive
Gastro-entérologie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

BARRO Fatou/TRAORE	Dermatologie - Vénérologie
MILLOGO Françoise Danielle /TRAORE	Gynécologie Obstétrique
SERME Abdel Karim Kader	Gastro-entérologie
ZOUNGRANA O. Robert	Physiologie Humaine
SANOUE Idrissa	Bactériologie - Virologie
DA S. Christophe	Traumatologie
KABRE Elie	Biochimie
NACOULMA W. C. Eric	Hématologie
SAKANDE Jean	Biochimie
SIRANYAN Sélouké	Psychiatrie
OUEDRAOGO Vincent	Médecine du travail
ZANGO Barnabé	Urologie
KAFANDO Eléonore	Hématologie
OUEDRAOGO Z. Théodore	Médecine du travail
OUEDRAOGO Dieudonné	Chirurgie maxillo-faciale

4- Assistants

KAFANDO Hamado	Chirurgie
COULIBALY Sheick Oumar	Parasitologie
SAWADOGO B. Adrien	Maladies Infectieuses
TIENO Hervé	Médecine Interne
KOUETA Fla	Pédiatrie
DAO Lassina	Pédiatrie
SANOUE Assita/LAMIEN	Anatomie Pathologie
SOMBIE Arsène	Gastro - entérologie
MEDA Nicolas	Santé Publique
OUEDRAOGO Moussa	Pharmacologie
OUEDRAOGO Georges	Pneumologie
DIALLO Ousséni	Radiologie
OUEDRAOGO Charlemagne	Gynéco Obstétrique
OUEDRAOGO Ali	Gynéco Obstétrique
NAPON Christian	Neurologie

KABORE Armel R. Flavien
KONSEIM Tarcissus
BONKOUNGOU Gilbert
SANOU Adama

Anesthésie Réanimation
Stomatologie
Chirurgie
Chirurgie

5- Enseignants à temps plein

OUEDRAOGO Hamadé
THIOMBIANO Rigobert

Anesthésie - Réanimation
Maladies Infectieuses

II- ENSEIGNANTS VACATAIRES

SOURABIE Seydou
BANGAGNE Lansandé
PARE Boyo Emile
KARANTAO Mahamadou
KINI Félix
OUEDRAOGO Cécile
LOMPO Marius
OUATTARA Badioré
OUEDRAOGO Sylvain
RAMDE W. Norbert
TRAORE Aristide
TRAORE Sidiki
TAPSOBA Sylvestre
TRAORE Amadou

Biochimie
Gestion
Anglais
Bibliographie
Chimie
Anglais
Galénique
Galénique
Pharmaco-Toxicologie
Médecine Légale
Pharmaco-Toxicologie
Galénique
Nutrition
Pharmacie Vétérinaire



DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mon père (*in memorium*)

Je suis sûre que du haut du ciel, tu n'es pas déçu de ce que je suis aujourd'hui.

Repose en paix

A ma mère

Pour les efforts consentis et pour tous les conseils que vous m'avez prodigués. Puissiez-vous bénéficier encore longtemps de ce modeste travail dont le fruit est le vôtre.

Profonde affection !

A mes frères et sœurs (Catherine, Esther, Frédéric, Jvette et Fabrice)

Pour votre soutien durant ces longues années d'étude. Ce travail est aussi le vôtre.

Restons solidaires.

A Lazare Belemnaba

Ton soutien tout au long de ce travail est d'une valeur inestimable. Plein succès dans tes études.

Sincères reconnaissances.

A mes amies (Eve, Haoua, Natacha, Fanta, Mariam, Bénédicte)

Pour toutes ces années passées ensemble, pour votre soutien et pour votre sympathie.

Restons solidaires.

A mes oncles et tantes

Pour vos conseils et encouragements.

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon oncle Ardjouma Alphonse Ouédraogo (*in memorium*)

Pour vos conseils et votre soutien tout au long de mes études.

Reposez en paix.

A ma tante Béatrice

Pour tout votre soutien et vos bénédictions durant ces longues années d'étude.

Ce travail est aussi le vôtre.

A tonton Soungalo Ouédraogo et famille

Pour votre soutien et vos encouragements. Ce travail est aussi le vôtre.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma grande reconnaissance.

A mes cousins et cousines

Restons unis.

A Lazare Toé et famille

Votre soutien de tout ordre durant mes études est d'une valeur inestimable.
Trouvez ici ma profonde gratitude.

A mon amie Claudine Ilboudo

Pour ton soutien et ta sympathie.
Restons unies

A tous mes promotionnaires

Pour toutes ces belles années que nous avons passées ensemble au cours de
notre formation.
Plein succès dans vos carrières. Je ne vous oublierai jamais.



REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements s'adressent :

A tous les enseignants de l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la santé (UFR/SDS).

Merci pour les enseignements reçus.

Au personnel du département de Médecine –Pharmacopée Traditionnelle et Pharmacie (MEPHATRAPH) de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS) de Ouagadougou.

Merci pour votre esprit de collaboration et de contribution à l'aboutissement de ce travail.

Au Dr Traoré Aristide chargé de recherche

Nous avons bénéficié de vos connaissances et de votre encadrement. Recevez ici, toute notre gratitude et notre reconnaissance.

Au Dr Ouédraogo Sylvain maître de recherche

Vous nous avez suggéré ce travail et vous vous êtes intimement associé à sa réalisation avec une disponibilité sans faille.

Votre amour du travail bien fait et votre esprit d'ouverture ont suscité notre admiration.

Merci pour tout l'intérêt que vous avez accordé à ce travail.

Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes.

Recevez ici, l'expression de notre profonde considération.

Au Dr Kíni Félix dit Bondo

Merci pour votre soutien et votre contribution à l'aboutissement de ce travail.
Profonde gratitude et sincère reconnaissance.

A Mr Yaro Boubacar

Merci pour votre soutien et encouragements tout au long de ce travail.

A Mr Denis Wagner

Pour la mise à notre disposition du programme de mesure (Programme uVessels) qui nous a permis de réaliser les études *in vitro*.

A la Coopération et Action culturelle, Fond de Solidarité Prioritaire de
l'ambassade de France au Burkina Faso

Pour le soutien financier au projet Recherche sur les plantes à activité anti-HTA, Fonds FSP. Nous vous exprimons toute notre gratitude pour tout l'intérêt et tout le soutien que vous avez apporté à ce projet.

A Mme Ouédraogo Rosalie

Sincères remerciements pour votre contribution à la réalisation de ce travail.
Merci pour votre soutien et vos bénédictions.

Au personnel de LABIOCA de l'UFR/SVT

Pour votre soutien, vos conseils et encouragements.

Au Dr Bado Guillaume

Pour tes encouragements et ton soutien constant tout au long de ce travail

Au Dr Zongo Franck

Pour ton soutien et ta contribution à l'aboutissement de ce travail.

A mes amis Ouattara Soungalo, Zagué Herman, Ouédraogo Geoffroy,
Ilboudo Sylvain, Boly Rahinatou, Ouédraogo Noufou, Zagué Christian.

Sincères remerciements pour votre esprit de collaboration et pour votre
amitié.

Restons unis.

Mme Kaboré Zeynabou

Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ce travail.

A Mme Ido Rania

A tous ceux, qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à
l'aboutissement de ce travail.



**A NOS MAITRES
ET
JUGES**

A notre Maître et Président du jury,

Le Professeur Agrégé Théophile Lincoln TAPSOBA

**Maître de conférence Agrégé de Biophysique et Médecine nucléaire à
l'UFR/SDS**

Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins du Burkina ;

Chef de service de la Médecine nucléaire du CHU-YO ;

Médecin nucléaire au CHU-YO.

Cher maître,

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury chargé de sanctionner ce travail malgré vos multiples et lourdes responsabilités.

Nous avons eu l'honneur de bénéficier de vos remarquables enseignements durant notre cursus universitaire. Votre disponibilité et votre remarquable dévouement pour la formation des étudiants, votre esprit de toujours bien faire suscitent notre admiration.

Veillez recevoir à travers ces mots, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse,

Le Professeur Agrégé Jean Baptiste NIKIEMA

Maître de conférence Agrégé en Pharmacognosie à l'UFR/SDS ;

Directeur des Stages de la section Pharmacie à l'UFR/SDS ;

Directeur de la promotion de la Médecine et de la Pharmacopée

Traditionnelles à la DGPML ;

Expert de l'OMS.

Cher maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger cette thèse. Malgré vos responsabilités et occupations multiples, vous nous avez accordé le temps pour la réalisation de ce travail.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements et de vos judicieux conseils au cours de notre cursus universitaire.

Nous gardons de vous l'image d'un homme de sciences rigoureux, appliqué et attaché au travail bien fait.

Cher maître, veuillez recevoir à travers ces mots, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Le Docteur Marius LOMPO

Maître de recherche à l'Institut de Recherche en Science de la Santé

(IRSS)

Enseignant de pharmacologie à l'UFR/SDS.

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements au cours de notre cursus universitaire. Vos qualités humaines, votre abnégation au travail, votre disponibilité suscitent notre admiration.

Veuillez recevoir ici, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge,

Le Docteur Moussa OUEDRAOGO

Assistant en Pharmacologie à l'UFR/SDS.

Cher maître,

Vous avez accepté de juger ce modeste travail malgré vos multiples occupations.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements au cours de notre formation.

Votre disponibilité, votre modestie, votre attachement au travail bien fait et votre humanisme sont autant de qualités qui forcent notre admiration.

Veillez recevoir ici, cher maître, l'expression de notre considération distinguée.

“ Par délibération, l’Unité de Formation et de Recherche en Science de la Santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu’elle n’entend leur donner aucune approbation, ni improbation ”

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION-ENONCE DU PROBLEME.....	2
I- GENERALITES SUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE (HTA)	6
I-1- Définition et classification	6
I-2- Physiopathologie de l'HTA	7
I-2-1- Définition de la pression artérielle (PA)	7
I-2-2- Mécanisme de contrôle de la PA	8
I-2-2-1- La régulation nerveuse	9
I-2-2-2- La régulation directe vasculaire : Motricité de la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV)	10
I-2-2-3- L'endothélium, modulateur du tonus musculaire lisse vasculaire	13
I-3- Epidémiologie de l'HTA	16
I-4- Aspects cliniques	18
I-4-1- Circonstances de découverte de l'HTA	18
I-4-2- Complications de l'HTA.....	19
I-5- Prise en charge de l'HTA	19
I-5-1- But du traitement.....	19
I-5-2- Bilan biologique.....	20
I-5-3- Mesures hygiéno-diététiques (MHD).....	21
I-5-4- Traitement médicamenteux.....	21
I-5-4-1- Les diurétiques	22
I-5-4-2- Les β -bloquants adrénergiques	22
I-5-4-3- Les vasodilatateurs	23
I-5-4-4- Antihypertenseurs inhibiteurs calciques.....	24
I-5-4-5- Traitement par des extraits de plantes médicinales	25

II- GENERALITES SUR <i>GUIERA SENEGALENSIS</i> J.F. GMEL (<i>COMBRETACEAE</i>)	26
.....	26
II-1- Classification	26
II-2- Caractéristiques botaniques.....	26
II-3- Répartition géographique Habitat.....	29
II-4-Quelques Données phytochimiques.....	29
II-5- Données ethnopharmacologiques.....	31
II-5-1- Usages traditionnels.....	31
II-5-2- Eléments de pharmacologie.....	32
III- GROUPES CHIMIQUES D'ORIGINE VEGETALE A PROPRIETES	
ANTIHYPERTENSIVES	33
III-1- Les tanins.....	34
III-1-1- Les tanins hydrolysables.....	34
III-1-2- Les tanins condensés	34
III-2 - Les alcaloïdes indoliques	35
III-3- Les flavonoïdes	35
III-4- Les saponosides	36
I- OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	47
I-1-Objectif général	47
I-2- Objectifs spécifiques	47
II- MATERIEL ET METHODES.....	48
II-1- Cadre de l'étude.....	48
II-2- Matériel de l'étude.....	48
II-2-1- Matériel végétal.....	48
II-2-2- Matériel biologique.....	49

II-2-3- Matériel de l'étude phytochimique.....	49
II-2-3-1- Matériel de l'étude.....	49
II-2-3-2- Solvants et réactifs nécessaires à l'étude phytochimique.....	50
II-2-4- Matériel de l'étude pharmacologique.....	51
II-2-4-1- Equipements de laboratoire.....	51
II-2-4-2- Réactifs et substances pharmacologiques.....	52
II-3- Méthodes de l'étude.....	53
II-3-1- Etude phytochimique.....	53
II-3-1-1- Préparation du macéré aqueux des feuilles de <i>G. Senegalensis</i>	53
II-3-1-2- Détermination du taux d'humidité résiduelle (THR) de la drogue végétale et du rendement d'extraction.....	53
II-3-1-3- Screening phytochimique.....	54
II-3-2- Etude pharmacologique.....	60
II-3-2-1- Etude in vitro sur l'aorte isolée de lapin.....	60
II-3-2-2- Etude in vitro d'interaction sur le muscle lisse intestinal (duodénum isolé de rat).....	63
II-3-3- Expression et analyse des résultats.....	65
II-3-3-1-Expression des résultats.....	65
II-3-3-2- Méthode d'analyse des résultats.....	66
III- RESULTATS.....	67
III-1- Résultats de l'étude phytochimique.....	67
III-1-1- Taux d'humidité résiduelle (THR) et rendement d'extraction de la drogue végétale.....	67
III-1-2- Groupes chimiques caractérisés dans l'extrait aqueux des feuilles de <i>G. senegalensis</i>	67

III-2- Résultats de l'étude pharmacologique	74
III-2-1- Etude <i>in vitro</i> d'interaction sur le muscle lisse vasculaire (Aorte isolée de lapin).....	74
III-2-1-1- Effet de l'extrait sur l'aorte isolée de lapin précontractée à la phényléphrine (Phe, 1µM) en présence et en absence d'endothélium	74
III-2-1-2- Etude de l'effet de L-NAME et de l'indométhacine.....	75
III-2-2- Etude <i>in vitro</i> d'interaction sur le muscle lisse intestinal (duodénum isolé de rat)	76
III-2-2-1- Effet d'une cumulative de l'acétylcholine (ACh) sur le duodénum isolé de rat	76
III-2-2-2- Effet de l'extrait aqueux et de l'atropine sur la contraction du duodénum induite par la concentration submaximale de l'ACh (1,333 µg/mL).....	78
III-2-2-3- Effet d'une cumulative du BaCl ₂ sur le duodénum isolé de rat.....	80
III-2-2-4- Effet de l'extrait aqueux et de la papavérine sur la contraction du duodénum induite par le BaCl ₂ (EC ₈₀)	82
IV- DISCUSSION.....	85
IV-1- Limites de l'étude	85
IV-2- L'étude phytochimique	85
IV-3- L'étude pharmacologique.....	87
IV-3-1- L'étude <i>in vitro</i> de l'effet de l'extrait aqueux sur l'aorte isolée de lapin	87
IV-3-2- L'étude <i>in vitro</i> d'interaction sur le muscle lisse intestinal (duodénum isolé de rat)	89
CONCLUSION.....	92
SUGGESTIONS	94
REFERENCES	96

ANNEXES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Nouvelle classification de l'HTA: OMS/ISH 1999 (Chalmers et coll. , 1999 Kjeldsen et coll. , 2001) [19, 50]	7
Tableau II: Classification des causes possibles d'hypertension secondaire	18
Tableau III : Solvants de migration et réactifs de révélation en fonction des groupes chimiques	59
Tableau IV : Groupes chimiques caractérisés dans l'extrait et dans l'hydrolysat aqueux des feuilles de <i>Guiera. senegalensis</i> (<i>Combretaceae</i>).....	68
Tableau V : Références frontales (Rf) et couleurs des spots des tanins	70
Tableau VI : Références frontales (Rf) et couleurs des spots des stérols et triterpènes.....	70
Tableau VII: Références frontales et couleurs des spots des alcaloïdes.....	71
Tableau VIII : Références frontales et couleurs des spots des saponosides.....	72
Tableau IX : Références frontales et couleurs des spots des flavonoïdes.....	73

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma représentatif de l'homéostasie du calcium dans les CMLV.	10
Figure 2 : Mode d'initiation de la contraction de la CMLV et mécanismes impliqués.	12
Figure 3: Schéma représentatif du processus de libération des facteurs relaxants par les cellules endothéliales et de leur action sur les cellules musculaires lisses [15]. .	16
Figure 4 : Photo de <i>Guiera. senegalensis</i> J.F. Gmel (COMBRETACEAE).....	28
Figure 5: Rameau feuillé de <i>Guiera. senegalensis</i>	28
Figure 6 : Structures de quelques flavonoïdes de <i>Guiera. senegalensis</i>	30
Figure 7 : Structures des composés de base des tanins de <i>Guiera. senegalensis</i> ..	31
Figure 8: Photo représentant le dispositif expérimental pour les études sur organes isolés (MEPHATRA/PH/IRSS/Burkina Faso).....	63
Figure 9: Photo représentant le dispositif expérimental pour les études sur le duodénum isolé (MEPHATRA/PH/IRSS/Burkina Faso).....	65
Figure 10 : Chromatogramme des principaux groupes chimiques révélés à la lumière du jour ou à l'UV.	69
Figure 11 : Effet d'une cumulative de l'extrait sur la contraction de l'aorte induite par la Phe (1 µM) en présence et en absence d'endothélium. (n=5).	75
Figure 12 : Effet d'une cumulative de l'extrait sur la contraction de l'aorte provoquée par la Phe, en présence d'endothélium, en présence d'endothélium + L-NAME et en présence d'endothélium + indométhacine. (n=5).....	76
Figure 13 : Enregistrement de l'effet d'une cumulative de l'ACh sur le duodénum isolé de rat.....	77

Figure 14 : Courbe concentration-effet d'une cumulative de l'ACh sur le duodénum isolé de rat. (n=4).....	78
Figure 15 : Enregistrement de l'effet d'une cumulative de l'extrait (A) et de l'atropine (B) sur la contraction du duodénum induite par l'ACh (n=4). Vitesse de déroulement du papier : 0,1 mm/s.....	79
Figure 16 : Courbe concentration-effet d'une cumulative de l'extrait (A) et de l'atropine (B) sur la contraction du duodénum induite par l'ACh. (n=4).	80
Figure 17 : Enregistrement de l'effet d'une cumulative du BaCl ₂ sur le duodénum isolé de rat.	81
Figure 18 : Courbe concentration-effet d'une cumulative du BaCl ₂ sur le duodénum isolé de rat. n=4.....	82
Figure 19 : Enregistrement de l'effet d'une cumulative de l'extrait (A) et de la papavérine (B) sur la contraction du duodénum induite par le BaCl ₂ . (n=4).	83
Figure 20 : Courbe concentration-effet d'une cumulative de l'extrait (A) et de la papavérine (B) sur la contraction induite par le BaCl ₂ . (n=4).....	84

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ACh	: Acétylcholine
ADH	: Hormone antidiurétique
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ATP	: Adénosine triphosphate
BaCl₂	: Chlorure de baryum
BIOMED/SP	: Département Biomédical et Santé Publique
CCM	: Chromatographie sur couche mince
CCVDs	: Canaux calciques voltage dépendants
CH₂Cl₂	: Dichlorométhane
CHU/YO	: Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo
CML	: Cellule musculaire lisse
CMLV	: Cellule musculaire lisse vasculaire
DSM	: Dose sub-maximale
EC₈₀	: Concentration efficace 80%
EDRF	: Endothélium-derived relaxing factor
ESM	: Erreur Standard Moyenne
g	: gramme
GMPc	: Guanosine Monophaste Cyclique
Gp	: Protéine G phospholipase C dépendant
<i>G.senegalensis</i>	: <i>Guiera senegalensis</i>
HCl	: Acide chlorhydrique
H₂SO₄	: Acide sulfurique
HTA	: Hypertension artérielle
IC₅₀	: Concentration inhibitrice 50%
IP₃	: Inositol 1,4,5 triphosphate
IRSS	: Institut de Recherche en Science de la Santé
ISH	: International Society of Hypertension
L-NAME	: N ^w -nitro-L-arginine-méthyl-ester
MEPHATRA/PH	: Médecine Pharmacopée Traditionnelle/Pharmacie
m	: mètre
µg/mL	: microgramme par millilitre

µL	: microlitre
µM	: micromolaire
mg/mL	: milligramme par millitre
mmHg	: millimètre de mercure
min	: minute
M	: Molaire
MLCK	: Myosine Light Chain Kinase
MLCP	: Myosine Light Chain Phosphatase
NaCl	: Chlorure de sodium
NO	: Monoxyde d'azote
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PA	: Pression artérielle
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAS	: Pression artérielle systolique
Phe	: Phényléphrine
Rf	: Référence frontale
SERCA	: Sarco Endoplasmic reticulum Calcium ATPase
s	: seconde
SKK	: Système Kallicréine-Kinine
SRAA	: Système rénine Angiotensine aldostérone
THR	: Taux d'humidité résiduelle

RESUME

Le but de notre présente étude était de tester l'effet du macéré aqueux lyophilisé des feuilles de *Guiera senegalensis* J.F. Gmel (*Combretaceae*) sur la musculature lisse vasculaire (aorte isolé de lapin).

L'étude phytochimique a révélé la présence de tanins, de flavonoïdes, de glycosides stéroïdiques et terpéniques, de saponosides, d'anthocyanes, d'alcaloïdes et de dérivés coumariniques.

L'étude pharmacologique de l'extrait aqueux a montré *in vitro* un effet vasorelaxant sur l'anneau d'aorte précontracté par la phényléphrine (1 μ M) en présence et en absence d'endothélium (IC_{50} =0,083mg/mL et 2,368 mg/mL, respectivement).

L'activité vasorelaxante induite par l'extrait était atténuée en absence d'endothélium (IC_{50} =2,368 mg/mL). Le prétraitement de l'anneau d'aorte en présence d'endothélium avec le N^W-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME, 3.10^{-4} M) d'une part et d'autre part en présence d'indométhacine a aussi atténué l'effet vasorelaxant de l'extrait (IC_{50} =0,192 mg/mL et 0,272 mg/mL, respectivement).

Ces résultats obtenus suggèrent que l'extrait aqueux induit une relaxation de l'anneau d'aorte à travers un mécanisme endothélium-dépendant impliquant la libération du NO et de la prostacycline par les cellules endothéliales et aussi à travers un mécanisme endothélium-indépendant probablement par inhibition de la mobilisation du calcium intracellulaire.

Par ailleurs l'extrait aqueux a inhibé les contractions provoquées par l'acétylcholine et le chlorure de baryum sur le duodénum isolé de rat. L'effet inhibiteur de l'extrait sur les contractions du duodénum induites par l'acétylcholine et le chlorure de baryum comparé à ceux de l'atropine et de la papavérine, substances connues pour leur activité spasmolytique neurotrope et musculotrope respectivement permet de faire une approche explicative du mécanisme d'action spasmolytique de l'extrait.

L'extrait serait doué d'effet spasmolytique.

Des études complémentaires *in vivo* et *in vitro* devront être menées afin de mieux expliquer le mécanisme d'action antihypertensive de la plante.

Mots-clés : *Guiera senegalensis*, aorte de lapin, activité vasorelaxante, L-NAME, indométhacine, duodénum de rat, activité spasmolytique.



INTRODUCTION

ENONCE DU PROBLEME

INTRODUCTION-ENONCE DU PROBLEME

Les maladies cardiovasculaires se classent comme la première cause de mortalité dans le monde avec 17 millions de décès par an [46].

Parmi les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle (HTA) représente le principal facteur de risque cardiovasculaire et est la cause de 5% à 12% de toutes les hospitalisations de l'adulte en Afrique [9].

En effet, sa prévalence varie entre 5-20% dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne [55].

Le Burkina Faso, à l'instar des pays en voie de développement qui ont longtemps souffert des maladies infectieuses, doit aujourd'hui faire face à l'émergence de ces maladies cardiovasculaires ; elles représentent 15% des hospitalisations dans les services de médecine des centres hospitaliers nationaux au Burkina Faso ; l'HTA représente 30 à 50% de la pathologie cardiovasculaire des personnes hospitalisées et constitue un problème de santé publique [59].

Tougma en 2002 [71], au Burkina Faso a noté un taux de mortalité de 20,80%.

Niakara et coll. en 2007 [58], ont noté une prévalence de l'HTA de 40,2 % dans la ville de Ouagadougou (Burkina Faso).

Ces données statistiques font apparaître clairement que l'HTA est en Afrique un problème grave de santé publique.

Mokhobo en 1982 [53], a déjà attiré l'attention des cliniciens sur la forte prévalence, la gravité et la fréquence des complications qui caractérisent l'HTA du sujet noir.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une fois la maladie déclarée, le coût de la prise en charge est onéreux pour les pays en développement ; il peut représenter jusqu'à 60% de toutes les dépenses de soins de santé.

Le coût de la surveillance et du traitement de tous les malades hypertendus en Côte d'Ivoire représenterait 20% du budget de l'Etat [8]

Au Togo, le coût du traitement initial par patient en consultation externe varie de 30 000 à 90 000 F CFA tandis que le coût d'hospitalisation varie de 40 000 à 74 000 F CFA [21].

Au Burkina Faso, le coût mensuel du traitement de l'HTA peut représenter 95% du salaire mensuel d'un cadre moyen [68].

Dans une étude portant sur l'analyse des ordonnances médicales des patients suivis en ambulatoire au service de cardiologie du CHU-YO en 2006 au Burkina Faso, **Bicaba** [10] a montré que sur 459 antihypertenseurs prescrits, 19,8% étaient en dénomination commune internationale contre 80,2% en nom commercial.

Face à un tel problème, de nombreux patients se tournent vers la médecine traditionnelle. Selon l'OMS en 2002 [61], plus de 80% des populations africaines ont recours à la médecine et pharmacopée traditionnelle.

Ainsi, plusieurs espèces sont utilisées dans le traitement de diverses pathologies dont l'HTA.

En effet, au Cameroun, **Kamanyi et coll.** en 1995 [39], ont pu mettre en évidence l'activité antihypertensive de *Musanga Cecropioides* (*CECROPIACEAE*) chez des animaux normotendus et hypertendus.


Sermé en 2001 [69], a étudié l'activité antihypertensive de l'extrait aqueux des feuilles de *Odontenema strictum* (*ACANTHACEAE*).

C'est ainsi que parmi les plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'HTA par les tradipraticiens de santé au Burkina Faso, figure *Guiera senegalensis* J.F. Gmel (*COMBRETACEAE*). Les propriétés, antitussive [67], anti-inflammatoire, anti-diarrhéique [28] et antipaludique de cette plante ont été déjà investiguées.

Nacoulma/Ouédraogo en 1996 [57], avait déjà montré au niveau du plateau central (mossi) que les tiges feuillées, les tendres feuilles de cette plante sont utilisées contre l'HTA. Cependant, il n'existe pas de données pharmacologiques expérimentales sur les propriétés antihypertensives de *Guiera senegalensis*.

Nous nous proposons de contribuer à l'étude des propriétés antihypertensives de la plante en évaluant *in vitro* l'effet de l'extrait aqueux des feuilles de cette plante sur la musculature lisse vasculaire (aorte isolée de lapin). Ces données vont contribuer à constituer le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché afin de garantir l'usage rationnel de la plante dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Les résultats attendus contribueront aux pré-requis nécessaires aux études cliniques du phytomédicament et à la rétro-information en direction des utilisateurs tradithérapeutes.



PREMIERE PARTIE:

GENERALITES

I- GENERALITES SUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE (HTA)

I-1- Définition et classification

Le terme d'HTA désigne une élévation non transitoire de la pression sanguine (artérielle) [34]. Cette définition repose sur deux traits essentiels : l'élévation de la tension et sa persistance.

Par convention, la définition adoptée dans la plupart des pays est celle de l'OMS [17].

Selon les critères de l'OMS :

- on admet qu'un adulte est normotendu lorsque la pression artérielle systolique (PAS) est inférieure à 140 mmHg et la pression artérielle diastolique (PAD) est inférieure à 90 mmHg.
- un adulte est hypertendu lorsque la PAS est supérieure à 160 mmHg et ou la PAD est supérieure à 95 mmH.

Le 4 février 1999, l'OMS et l'ISH (International Society of Hypertension) ont présenté à Londres le nouveau barème officiel, résumé dans le **tableau I**.

Tableau I: **Nouvelle classification de l'HTA: OMS/ISH 1999 (Chalmers et coll., 1999 Kjeldsen et coll., 2001) [17, 42]**

Catégorie	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA optimale	<120	et	<80
PA normale	<130	et	<85
PA normale- haute	130-139	ou	85-89
HTA grade 1 (légère)	140-159	ou	90-99
sous groupe HTA limite	140-149	ou	90-94
HTA grade 2 (modérée)	160-179	ou	100-109
HTA grade 3 (sévère)	≥180	ou	≥110
HTA systolique isolée	≥140	et	<90
sous groupe limite	140-149	et	<90

PAS : Pression artérielle systolique ; **PAD** : Pression artérielle diastolique.

I-2- Physiopathologie de l'HTA

I-2-1- Définition de la pression artérielle (PA)

La pression artérielle est la pression exercée par le sang sur les parois des artères périphériques et qui oscille au cours de la révolution cardiaque entre une valeur maximale correspondant à l'arrivée de l'ondée systolique et une valeur minimale correspondant à la diastole [40]. Elle s'exprime en millimètre de mercure (mmHg). Ainsi, une pression artérielle de 100 mmHg signifie que la force exercée par le sang sur la paroi vasculaire est suffisante pour élever une colonne de mercure de 100 mm. Selon la loi de Poiseuille, la pression artérielle moyenne est égale au produit du débit cardiaque par les résistances artérielles systémiques.

Le débit cardiaque correspond au volume de sang pompé par le cœur par unité de temps. Il est déterminé par deux facteurs : la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique.

Ainsi :

$$PA=DC \times RPT= (VES \times FC) \times RPT$$

PA : Pression artérielle

DC : Débit cardiaque

RPT : Résistances périphériques totales

VES : Volume d'éjection systolique

FC : Fréquence cardiaque

L'augmentation de la pression artérielle peut résulter soit d'une :

- augmentation du débit cardiaque avec résistances normales ;
- augmentation des résistances périphériques avec débit normal ;
- augmentation des deux facteurs à la fois.

I-2-2- Mécanisme de contrôle de la PA

La pression artérielle est soumise à un contrôle de régulation dont la finalité est le maintien dans les différents territoires de l'organisme d'un débit adapté aux besoins [16, 35, 5].

Toute variation de la pression artérielle génère un mécanisme de régulation dont l'objectif est de rétablir la pression artérielle dans les différents compartiments de l'organisme.

Plusieurs facteurs interviennent dans la régulation de la pression artérielle.

I-2-2-1- La régulation nerveuse

➤ Les systèmes sympathique et parasympathique

La régulation nerveuse passe par le système nerveux autonome composé des systèmes sympathique et parasympathique. Ces systèmes libèrent des neuromédiateurs essentiellement la noradrénaline (système sympathique) et l'acétylcholine (système parasympathique) qui agissent sur leurs récepteurs spécifiques.

L'adrénaline exerce une action sur le cœur et les vaisseaux. La réponse des organes à la stimulation des nerfs sympathiques dépend du récepteur adrénérgique existant au sein de l'organe.

La stimulation des récepteurs α_1 prédominants au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux, provoque au niveau des artères une vasoconstriction et une élévation de la pression artérielle.

Les récepteurs β_1 qui se trouvent particulièrement au niveau du cœur, lorsqu'ils sont activés par la noradrénaline ou l'adrénaline, entraînent une élévation de la pression artérielle par cardiostimulation : effets bathmotrope, dronotrope, inotrope et chronotrope positifs.

L'acétylcholine exerce ses effets en stimulant les récepteurs muscariniques et nicotiniques.

Ainsi, le système sympathique, par ses actions vasoconstrictives et tachycardisantes, va donner lieu à une augmentation de la PA qui est compensée dans les conditions physiologiques par une action bradycardisante et/ou vasodilatatrice du système parasympathique. A l'équilibre, il est obtenu une normotension ou PA normale.

I-2-2-2- La régulation directe vasculaire : Motricité de la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV)

➤ Homéostasie du calcium intracellulaire : état basal

Dans les cellules musculaires lisses (CML), la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} est d'environ $0,1 \mu\text{M}$ alors que pour le compartiment extracellulaire elle avoisine 1 à 2 mM [11, 52] et 10 à 15 mM pour le réticulum sarcoplasmique [18, 72]. Ce gradient de Ca^{2+} est maintenu par différents mécanismes de transport (**Figure 1**).

L'entrée de Ca^{2+} est constamment compensée par un phénomène de séquestration par le réticulum sarcoplasmique et par des processus d'extrusion transmembranaires assurés par les Ca^{2+} ATPases de la membrane plasmique et à un moindre degré l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

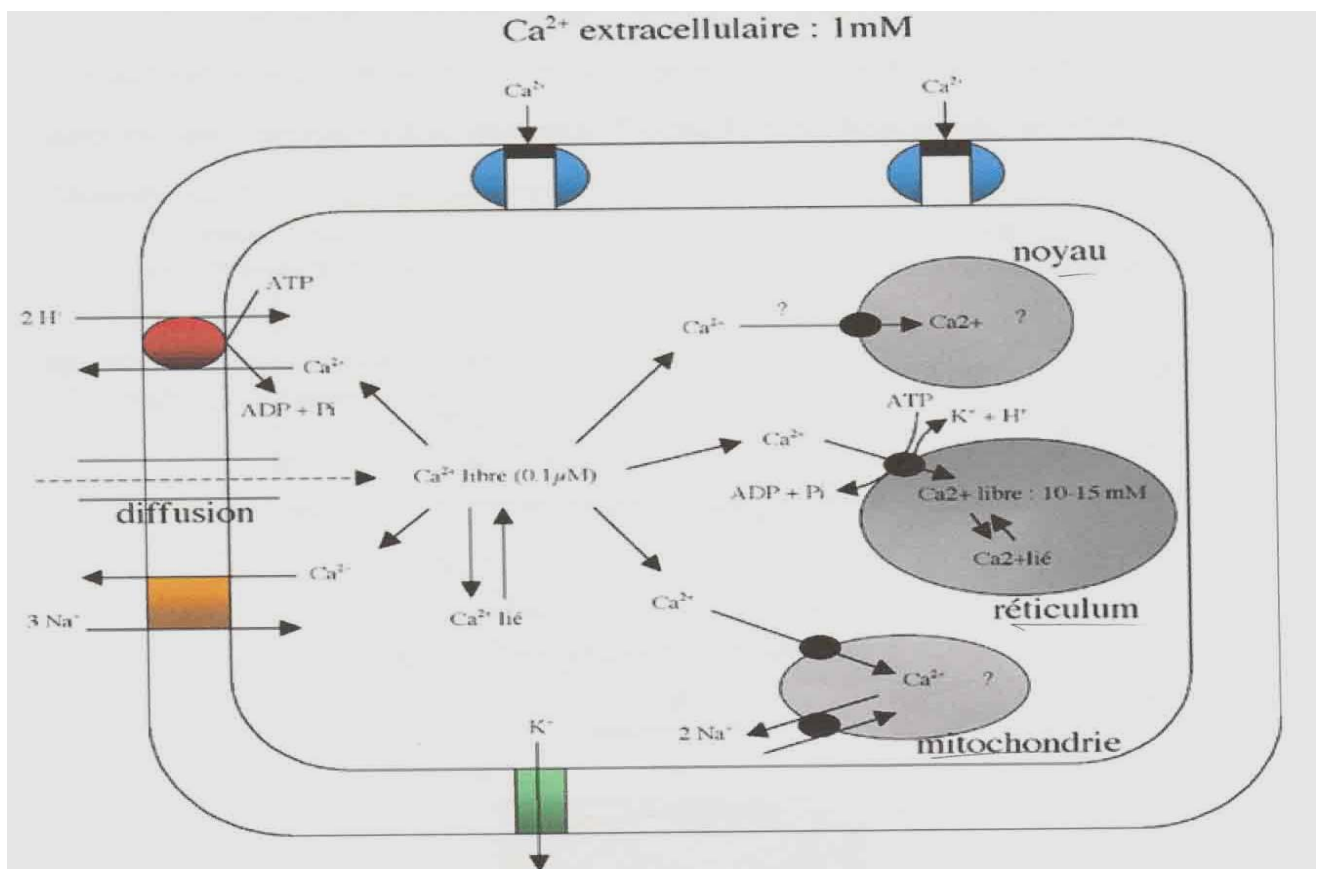


Figure 1: Schéma représentatif de l'homéostasie du calcium dans les CMLV. [18, 72]

A l'état basal, le calcium est pompé de manière active dans le réticulum par les SERCAs et à l'extérieur de la cellule par différentes pompes ou échangeurs. La diffusion à travers la bicouche phospholipidique est quasi nulle.

➤ **Contraction de la CMLV : mécanisme de l'élévation du calcium intracellulaire**

La CMLV se contracte quand la concentration de Ca^{2+} cytoplasmique est supérieure à 1 μM . A contrario, quand la concentration intracellulaire est inférieure à cette valeur, la cellule est plutôt dans un état relâché. Il faut donc une hausse de Ca^{2+} cytoplasmique pour que la cellule se contracte. L'augmentation de Ca^{2+} peut être due à une modification du potentiel de membrane (initiation électromécanique) qui va provoquer l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants et permettre l'entrée du Ca^{2+} extracellulaire. La hausse de Ca^{2+} peut également résulter de la liaison d'un agoniste à un récepteur spécifique (initiation pharmacomécanique), ce qui augmente le taux de Ca^{2+} par la libération du calcium des réservoirs intracellulaires (**Figure 2**).

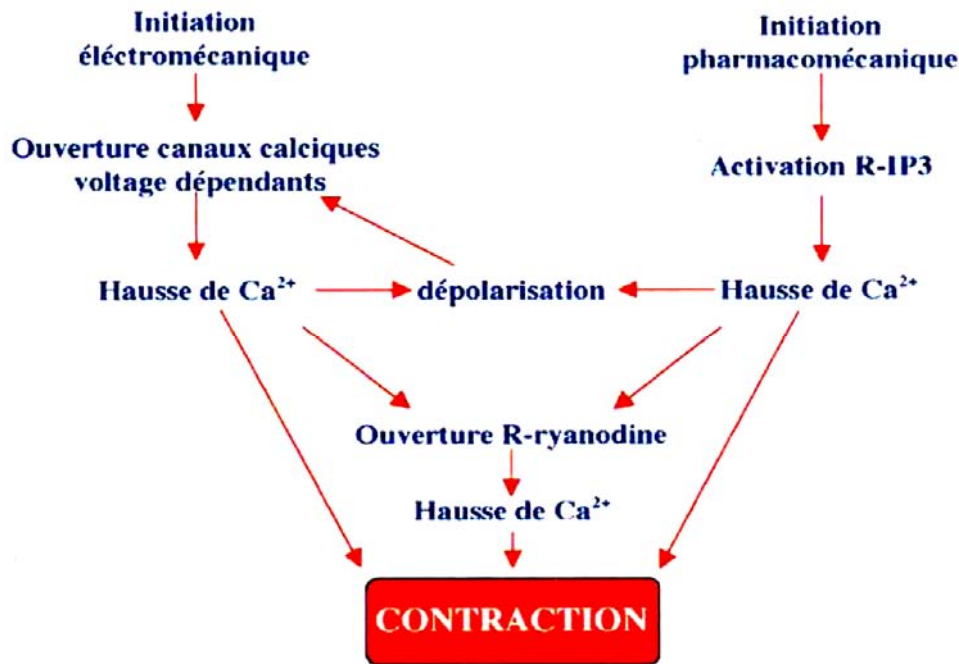


Figure 2 : **Mode d'initiation de la contraction de la CMLV et mécanismes impliqués.** [18, 72]

Les deux modes d'initiation, électromécanique ou pharmacomécanique, sont étroitement imbriqués.

➤ **Relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV)**

- **Mécanisme de la baisse de calcium**

La baisse de calcium a lieu, soit par expulsion du calcium intracellulaire à l'extérieur de la cellule, soit par recaptage du calcium intracellulaire dans le réticulum sarcoendoplasmique principalement via des ATPases dépendantes du calcium : les SERCAs (Réticulum sarcoendoplasmique dépendant du calcium). L'expulsion du calcium à l'extérieur de la cellule se fait par les mêmes mécanismes que ceux qui se trouvent impliqués dans le contrôle du taux basal de calcium dans la CMLV. Ce mécanisme est représenté dans la figure 1.

En effet, à l'état basal, les entrées de calcium dans les CMLV par les canaux calciques voltage dépendants (CCVDs) sont faibles. Le calcium est pompé

activement dans le réticulum par les SERCAs tandis que différentes pompes ou échangeurs assurent le pompage vers l'extérieur. La diffusion à travers la bicouche phospholipidique est quasi nulle.

- Mécanisme de la relaxation

La MLCP (Myosin Light Chain Phosphatase) est très active dans les cellules musculaires lisses (CML). Dès que la phosphorylation par la MLCK (Myosin Light Chain Kinase) diminue, la MLCP va déphosphoryler la myosine.

Cette baisse de l'activation de la MLCK est consécutive à la diminution du calcium intracellulaire.

Au niveau des CML, la baisse du taux de calcium intracellulaire ne va pas provoquer immédiatement une relaxation. La CML a la particularité de rester pendant un certain temps dans un état contracté après un stimulus, même après l'arrêt de celui-ci. Cette particularité est encore une fois liée aux rôles fonctionnels des tissus musculaires lisses adaptés à des contractions musculaires prolongées.

I-2-2-3- L'endothélium, modulateur du tonus musculaire lisse vasculaire

Le rôle de l'endothélium dans le contrôle du tonus vasculaire a été décrit pour la première fois par **Furchgott et Zawadzki** en 1980 [31]. Ces auteurs ont montré que la relaxation des cellules musculaires lisses artérielles en réponse à l'acétylcholine était dépendante de l'intégrité anatomique de cet endothélium.

Ils baptisèrent le principe à l'origine de cette relaxation intercellulaire : EDRF (Endothélium-Derived Relaxing Factor).

Par la suite, le groupe de **Moncada** et celui d'**Ignaro** identifiaient l'EDRF comme le NO (oxyde nitrique), radical libre gazeux jouant le rôle de médiateur-relais pour de nombreuses substances relaxantes du muscle lisse vasculaire comme la bradykinine, l'histamine, la sérotonine, l'acétylcholine et l'ATP.

De nombreux dérivés nitrés sont utilisés en clinique pour faire décroître les résistances vasculaires et la pression artérielle. Ces dérivés (nitroso, nitrites ou nitrates) activent la guanylate-cyclase soluble et provoquent donc une augmentation [56] du GMP cyclique dans de nombreux tissus, dont le muscle lisse vasculaire.

➤ **L'intérêt physiologique d'une sécrétion de facteur relaxant endothélial**

L'importance physiologique d'une vasodilatation dépendante de l'endothélium n'est pas encore parfaitement cernée, mais les cellules endothéliales pourraient protéger les lits vasculaires d'un spasme trop important.

Cependant, les propriétés vasodilatatrices de l'endothélium augmentent parallèlement à la diminution de diamètre des vaisseaux [62]. Parallèlement à l'action directe de l'EDRF sur le muscle lisse, il existe sans doute des interactions cellulaires entre plaquettes et cellules endothéliales.

En effet, les substances stockées dans les plaquettes et libérées durant l'adhésion (comme l'ATP ou la sérotonine) ou des agents formés durant l'agrégation (comme la thrombine) peuvent stimuler les cellules endothéliales et la libération d'EDRF. Lors d'une lésion de l'endothélium, certaines de ces substances peuvent induire un vasospasme.

➤ **Les implications biologiques de cette régulation locale du tonus vasculaire**

La présence et la formation de l'oxyde nitrique (NO), dérivé de l'endothélium est la première molécule mise en évidence dans les cellules de mammifères. Le NO endothélial a les propriétés chimiques, physiologiques et pharmacologiques d'un médiateur local (autacoïde), dont la demi-vie très restreinte lui permet d'agir au coup par coup, assurant ainsi une régulation locale de la perfusion du tissu.

Le caractère lipophile du NO lui permettrait également d'assurer une communication intercellulaire efficace entre cellules endothéliales elles-mêmes d'une part, et d'autre part, entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires. Par ailleurs, les cellules endothéliales libèrent d'autres facteurs de relaxation tels que la prostacycline et le facteur hyperpolarisant endothélial (EDHF) (**Figure 3**).

Dans certaines conditions, les cellules endothéliales peuvent aussi provoquer une contraction du muscle lisse vasculaire en libérant des substances constrictrices (endothéline, thromboxane A₂, prostaglandine H₂) [48]. Ce phénomène a été mis en évidence au niveau des veines [25], mais a été aussi observé au niveau des artères coronaires et des artères cérébrales [73].

Contrairement à la relaxation dépendante de l'endothélium, la contraction dépendante de l'endothélium apparaît effective dans des conditions pathologiques (hypoxie, athérosclérose ou hypertension spontanée).

L'action complémentaire de l'EDRF et de ces facteurs de contraction pourrait donc assurer un contrôle actif local du tonus vasculaire [30].

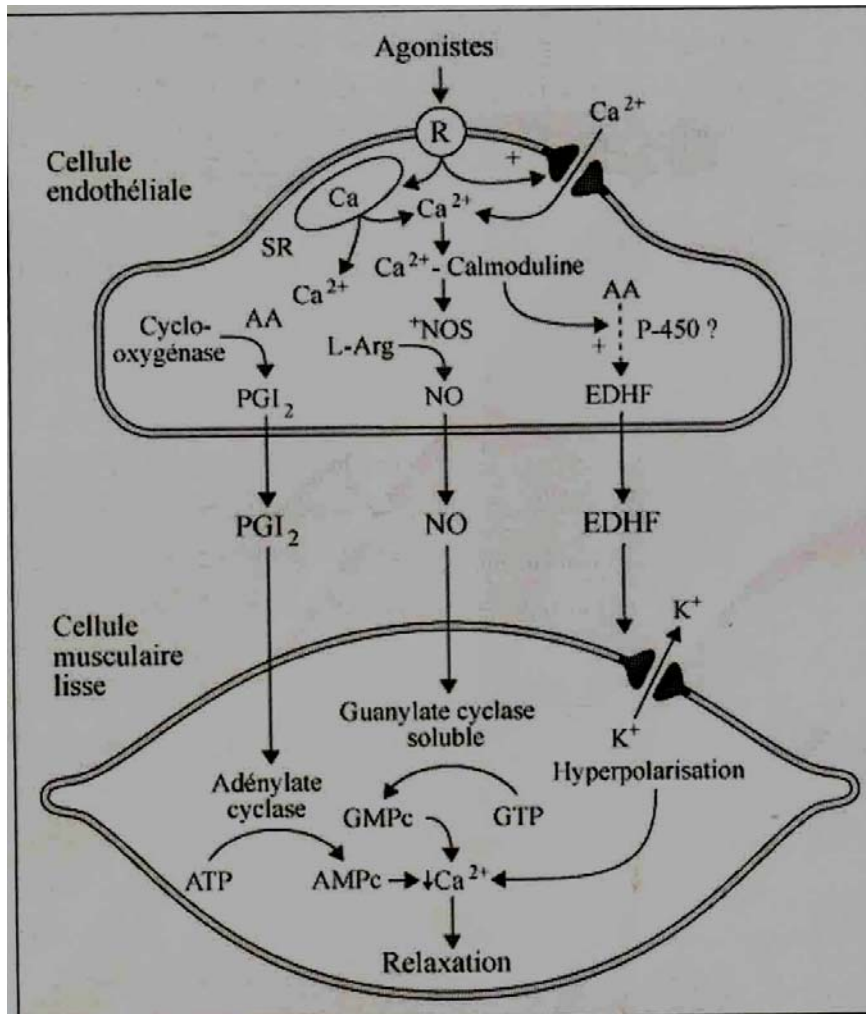


Figure 3: **Schéma représentatif du processus de libération des facteurs relaxants par les cellules endothéliales et de leur action sur les cellules musculaires lisses [14].**

Le rein, le système nerveux autonome et les vaisseaux contribuent à réguler la PA.

Tous ces systèmes s'intriquent, certains étant stimulés, d'autres inhibés.

L'apparition de l'HTA dépend de l'intrication d'une prédisposition génétique et sous l'influence de facteurs environnementaux [65].

I-3- Epidémiologie de l'HTA

Chez plus de 95% des patients ayant une hypertension, aucune cause précise ne peut être identifiée. Le diagnostic porté est alors celui d'hypertension primitive ou essentielle.

Cependant, on peut identifier :

- des facteurs prédisposants: l'hérédité familiale et les facteurs génétiques ;
- des facteurs favorisants et aggravants : cadre de vie (urbanisation, industrie), l'âge avancé, l'apport sodé ;

Par ailleurs, chez la plus petite minorité (5%) de patients pour lesquels on peut repérer une cause précise, on porte alors un diagnostic d'hypertension secondaire.

La classification des causes possibles d'hypertension secondaire est indiquée dans le **tableau II**.

Tableau II: **Classification des causes possibles d'hypertension secondaire.**

Causes	Exemples
HTA iatrogène	Contraceptifs hormonaux AINS Erythropoïétine
HTA associée à des troubles rénaux	Glomérulonéphrite aiguë Néphropathie diabétique HTA rénovasculaire Rétention sodée primitive
HTA associée à des troubles endocriniens	Acromégalie Hypothyroïdie Hyperthyroïdie Hypercalcémie

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

I-4- Aspects cliniques

I-4-1- Circonstances de découverte de l'HTA

➤ Découverte fortuite

Très souvent, l'HTA est totalement latente. Son diagnostic repose sur une mesure fortuite de la pression artérielle lors d'une maladie intercurrente ou sur un contrôle

systématique (Consultation, grossesse, médecine scolaire, médecine du travail...). C'est tout l'intérêt d'une mesure au moins annuelle de la pression artérielle chez tous les individus.

➤ **Symptômes révélateurs**

Ils sont évocateurs du diagnostic mais pas spécifiques. Ces manifestations fonctionnelles qui sont des signes d'alerte sont à l'origine de la consultation médicale [22].

Il s'agit :

- des céphalées occipitales matinales ;
- de pollakiurie nocturne ;
- de vertiges ;
- des bourdonnements d'oreilles (Acouphène) ;
- de phosphène (Impression de mouches volantes devant les yeux) ;

I-4-2- Complications de l'HTA

La persistance de l'HTA tient à l'atteinte des organes cibles ; un certain nombre d'organes nobles peuvent être atteints à priori, le cœur, le cerveau, le rein mais aussi l'œil.

I-5- Prise en charge de l'HTA

I-5-1- But du traitement

Le traitement a pour but d'obtenir :

- la réduction maximale tolérée de la tension artérielle ;
- un traitement non seulement de l'HTA, mais aussi de tous les facteurs de risques réversibles (tabagisme, dyslipidémie, diabète) et des pathologies associées.

Ainsi, le traitement vise à réduire la mortalité et la morbidité liées à l'HTA par la prise en charge du risque cardiaque global [51].

Le traitement est définitif, c'est-à-dire à vie ; il est donc important que le médecin établisse une bonne communication avec le patient et tienne compte de sa situation psychosociale et de ses préférences.

I-5-2- Bilan biologique

L'évaluation diagnostique, en plus de la mesure de la pression artérielle, repose sur des examens complémentaires. Les examens de laboratoire permettent de mettre en évidence la présence de facteurs de risque, d'objectiver la présence d'une HTA secondaire et également d'apprécier la présence d'atteinte des organes cibles.

En 1999, l'OMS et l'ISH recommandaient le bilan standard suivant devant une HTA [17].

- Ionogramme sanguin (potassium, sodium) ;
- Glycémie ;
- Créatininémie ;
- Cholestérolémie (Cholestérol total et HDL-cholesterol) ;
- Triglycéridémie à jeun ;
- Numération formule sanguine (NFS) ;
- Bandelette urinaire : protéinurie, glycosurie, hématurie ;
- Urée sanguine.

L'électrocardiogramme (ECG) et le fond d'œil (si l'HTA est sévère) sont les examens para cliniques effectués.

I-5-3- Mesures hygiéno-diététiques (MHD)

Les mesures hygiéno-diététiques, destinées à modifier le mode de vie (traitements non pharmacologiques) sont utilisées pour quatre raisons complémentaires ; ces raisons sont [60] :

- abaisser la tension artérielle au niveau individuel ;
- réduire le recours aux antihypertenseurs ;
- réduire les facteurs de risque associés, au niveau individuel.

Ainsi, les mesures liées au mode de vie qui contribuent à abaisser la tension artérielle sont :

- la réduction pondérale ;
- la réduction de la consommation d'alcool ;
- l'augmentation de l'activité physique ;
- la réduction du sel dans l'alimentation ;
- l'arrêt du tabagisme ;
- l'augmentation de la consommation des fruits et légumes.

I-5-4- Traitement médicamenteux

Devant une HTA d'emblée sévère ou en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, il faut instaurer un traitement médicamenteux.

Une large gamme de médicaments est actuellement disponible mais il n'existe pas de traitement standard pour tous les hypertendus.

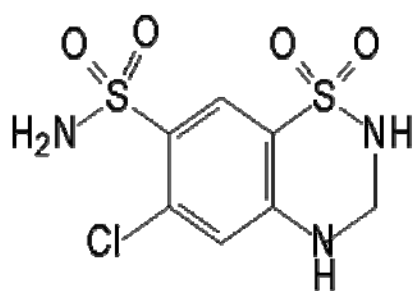
Ces médicaments regroupent plusieurs classes chimiques réparties le plus souvent selon leur mécanisme d'action antihypertensive.

I-5-4-1- Les diurétiques

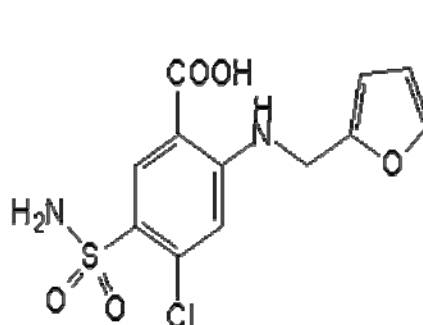
Ils agissent en augmentant l'excrétion rénale de sodium et d'eau et peuvent secondairement abaisser la résistance périphérique totale.

Il existe trois grandes familles de diurétiques :

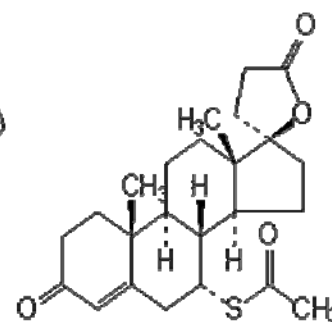
- Les diurétiques thiazidiques et apparentés : l'Hydrochlorothiazide (**ESIDREX[®]**).
- Les diurétiques de l'anse de Henlé : Furosémide (**LASILIX[®]**).
- Les diurétiques épargnants de potassium : Spironolactone (**ALDACTONE[®]**).
- Les pseudoaldostérones : Amiloride (**MODAMIDE[®]**).



Hydrochlorothiazide



Furosémide



Spironolactone

I-5-4-2- Les β -bloquants adrénergiques

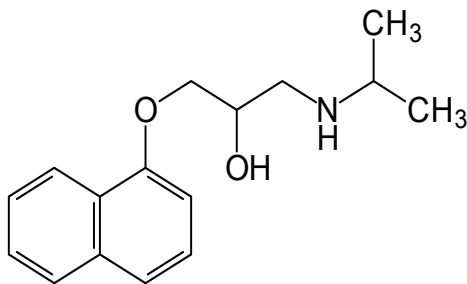
Ils exercent leur action antihypertensive en réduisant le tonus sympathique par action directe sur les récepteurs β_1 -adrénergiques (antagonisme compétitif des catécholamines). L'action immédiate des β -bloquants est de diminuer la fréquence cardiaque, donc le débit cardiaque.

L'action au long cours ajoute une diminution des résistances périphériques, donc une baisse de la pression artérielle.

Selon le site et le mécanisme d'action, les β -bloquants peuvent être classés en :

- β -bloquants cardio-sélectifs (Acébutolol : **SECTRAL[®]**, Aténolol : **TENORMINE[®]**);
- β -non cardiosélectifs. Parmi les non cardiosélectifs, il ya :
 - β -bloquants non différenciés : $\beta_1\beta_2$ -bloquants : Propranolol (**AVLOCARDYL[®]**)
 - β -bloquants α_1 lytiques : Labétalol (**TRANDATE[®]**)
 - β_1 -bloquants β_2 stimulants : Celiprolol (**CELECTOL[®]**)

Exemple de structure : le propranolol

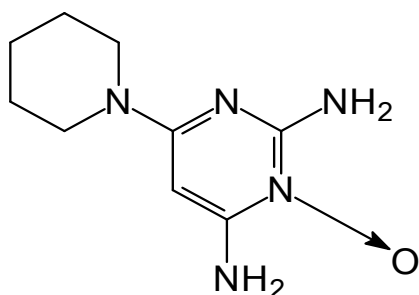


1-5-4-3- Les vasodilatateurs

➤ Vasodilatateurs directs

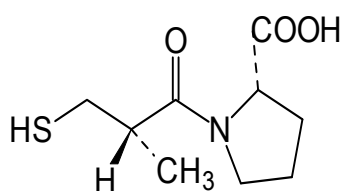
Ils dilatent les vaisseaux sanguins par action directe sur les fibres musculaires lisses de la paroi des artères sans passer par l'intermédiaire des récepteurs. On distingue trois grandes familles de vasodilatateurs directs :

- Les dérivés nitrés : Dinitrate d'isosorbide ;
- Les activateurs des canaux potassiques : Minoxidil
- les hydralazines : Dihydralazine (**NEPRESSOL[®]**).

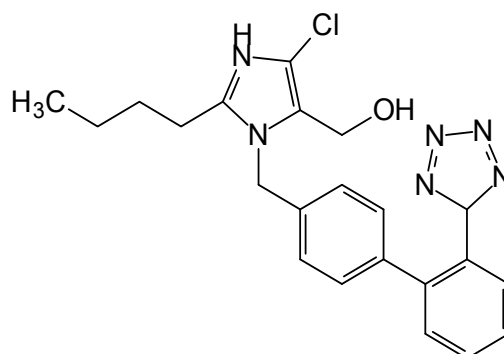
Exemple de structure : le minoxidil➤ **Les vasodilatateurs indirects**

Ils comprennent :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : le Captopril (**LOPRIL**[®]).
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) : Losartan (**COOZAR**[®])
- Les alpha1 bloquants adrénergiques : la prazosine (**MINIPRESS**[®]).

Exemples de structure :

Captopril



Losartan

1-5-4-4- Antihypertenseurs inhibiteurs calciques

Ils bloquent les canaux calciques lents voltage dépendants des muscles lisses.

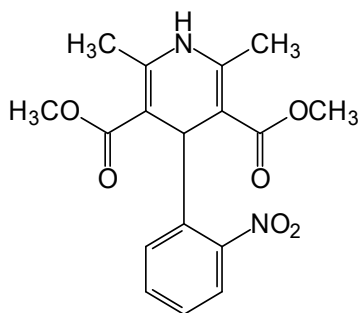
L'inhibition de l'entrée du calcium dans la fibre lisse vasculaire empêche sa

contraction, détermine une vasodilatation et une diminution de la résistance vasculaire périphérique, une chute de la pression artérielle.

Trois classes majeures d'inhibiteurs calciques existent :

- Les dihydropiridines : Nifédipine (**ADALATE®**) ;
- Les benzothiazépines : Diltiazem ;
- Les phénylalkylamines : (Vérapamil).

Exemple de structure : la nifédipine



I-5-4-5- Traitement par des extraits de plantes médicinales

Spergularia purpurea Pers (*Caryophyllaceae*) : les activités, antihypertensive et diurétique ont été mises en évidence par **Jouad et coll.**, (2001) [38] sur un rat hypertendu. Celles-ci seraient dues aux flavonoïdes présents dans les extraits.

Sclerocarya birrea, (A. Rich.) (*Anacardiaceae*), ou prunier du sahel, espèce végétale poussant au Burkina Faso est une plante dont les extraits d'écorces de tronc sont utilisés dans le traitement de l'HTA [57].

Leucas martinicensis (*Lamiaceae*) tout comme le ***Chrysantellum americanum*** (*Asteraceae*) sont des plantes riches en flavonols ; les parties aériennes sont utilisées dans le traitement de l'HTA et même du diabète de type 1 [57].

II- GENERALITES SUR *GUIERA SENEGALENSIS* J.F. GMEL (*COMBRETACEAE*)

II-1- Classification [24]

- Embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Sous-classe : Rosidae
- Ordre : Myrtales
- Famille : *Combretaceae*
- Genre : *Guiera*
- Espèce : *Guiera senegalensis*

Nom local [28]

- Français : Guiera du Sénégal
- Wolof : Nguer, Guier
- Bambara : Kudémbe
- Mooré : Wilinwiga

II-2- Caractéristiques botaniques

Guiera senegalensis (*G. senegalensis*) est un arbuste pouvant atteindre 3 m de haut, mais se présente souvent sous forme de buisson ne dépassant pas 1,5 m de hauteur [28].

L'espèce est reconnaissable par son feuillage grisâtre et ses rameaux adultes rougeâtres ou grisâtres. Les jeunes rameaux sont tomenteux et parsemés de points glanduleux noirs.

Les feuilles sont opposées ou sub-opposées avec un limbe ovale, elliptique ou ovo elliptique, fortement pubescent sur les deux faces mais surtout sur la face inférieure

qui porte par ailleurs des points glanduleux noirs. La base peut être en coin, arrondie ou cordée et le sommet est en pointe courte. Il mesure généralement 2 à 4,5 cm de long sur 1,5 à 3 cm de large.

La feuillaison est largement étalée sur toute l'année. Elle a lieu en général avec l'arrivée de la saison pluvieuse à partir du mois de mai, avec un optimum en juillet.

Les inflorescences en capitules axillaires sphériques de 8 à 10 mm sont portées par des pédoncules de 3,5 cm de long. Toutes les fleurs sont d'abord renfermées dans une sorte d'involucre verdâtre à 4 pièces.

Les fleurs sont très fines, jaunâtres, agglomérées en capitules sphériques [7]. De taille comprise entre 5 et 7 mm de diamètre, elles portent également les points glanduleux noirs.

La floraison a lieu en saison pluvieuse en juillet, avec un optimum en août.

Les infrutescences se présentent en forme étoilée ou de pattes d'araignée avec des fruits fortement velus, linéaires aux extrémités effilées et un petit renflement dans la zone médiane.

Les fruits très tomenteux, portent assez longtemps les restes du stigmate; ils renferment en outre 5 stries correspondant aux formes rudimentaires des ailes. Ils mesurent en moyenne 3 à 4 cm de long.

La fructification débute souvent à partir de fin août avec un optimum en octobre et la fin en novembre.

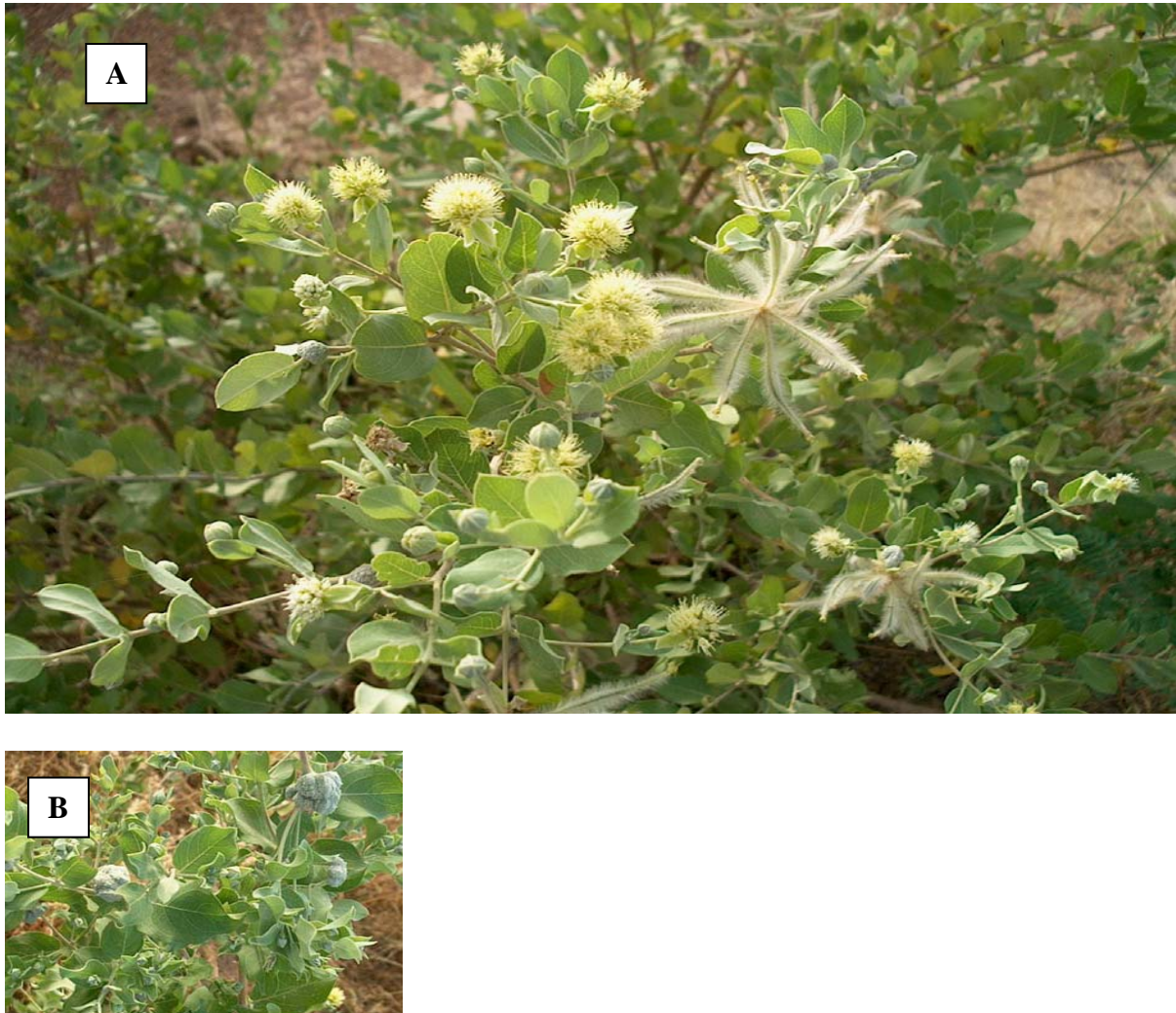


Figure 4 : Photo de *Guiera. senegalensis* J.F. Gmel (COMBRETACEAE).
A : *Guiera. senegalensis* ; **B** : Galles présentes sur *Guiera. senegalensis*

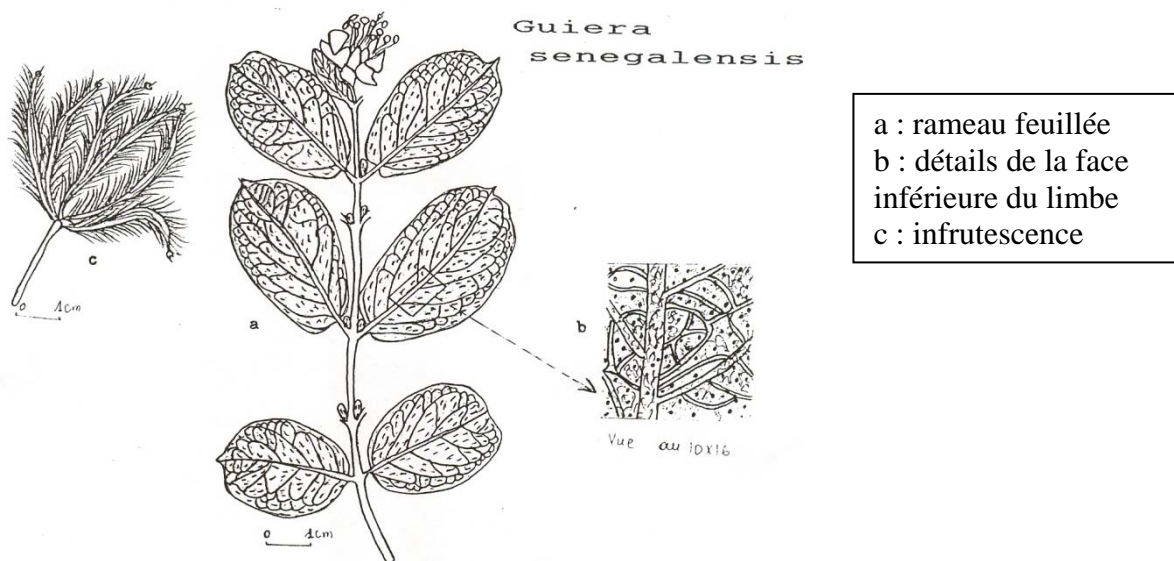


Figure 5: Rameau feuillé de *Guiera. senegalensis*.

II-3- Répartition géographique Habitat

G. senegalensis est une espèce qui colonise de préférence les sols sablonneux sahéliens mais peut se retrouver sur presque tous les types de sols des savanes ou jachères. Il envahit les terrains défrichés sablonneux à tendance stérile [7].

Au Burkina Faso, *G. senegalensis* se rencontre des steppes sahéliennes aux savanes soudaniennes dans des conditions écologiques variables.

II-4- Quelques Données phytochimiques

La plante entière contient une diversité de principes chimiques (saponosides, triterpènes, stérols, tanins galliques et cathéchiques, anthocyanes) qui pourraient justifier leur usage considérable en tradithérapie.

Nacoulma/Ouédraogo (1996) [57], a montré que les tiges feuillées contiendraient des tanins, des traces d'alcaloïdes, des catéchines des saponosides stéroïdiques, des flavonoïdes.

Comme alcaloïdes indoliques, il est cité l'harmane et la tétrahydroharmane présents dans les feuilles de *G. senegalensis* [3].

Les principaux flavonoïdes isolés des feuilles de *G. senegalensis* sont : la myricitrine, myricétin-3-rhamnoside, myricétin-3-O- β -D glucopyranoside, myricétin-3-O- β -D galactopyranoside, myricétin-3-O- β -D (6''-O-galloyl)-lucopyranoside, myricétin-3-O- α -L-arabinopyranoside, la quercétine, la quercitrine, quercétin-3-O- α -L-arabinopyranoside, la vitexine, la rutine, la catéchine, thiliroside, et la rhamnétine [29, 50] (**Figure 6**).

Les flavonoïdes tels que La quercétine, le kaempférol, la quercitrine, l'apigénine, l'épigallocatechine gallate, la rutine et la rhamnétine ont été mis en évidence dans les galles de *G. senegalensis* [44].

Les tanins rencontrés dans les feuilles, les galls, les écorces et dans les racines de *G. senegalensis* sont principalement des dérivés de l'acide gallique. Il s'agit de l'acide gallique lui-même et des acides : 3-O-, 5-O-, 1,3-di-O-, 3,4-di-O-, 3,5-di-O-, 4,5-di-O-, 1,3,4-tri-O-, 3,4,5-tri-O- et 1,3,4,5-tétra-O-galloylquinique ainsi que l'épicatéchine et l'épigallocatechine 3-O-gallate [49, 12, 13] (**Figure 7**).

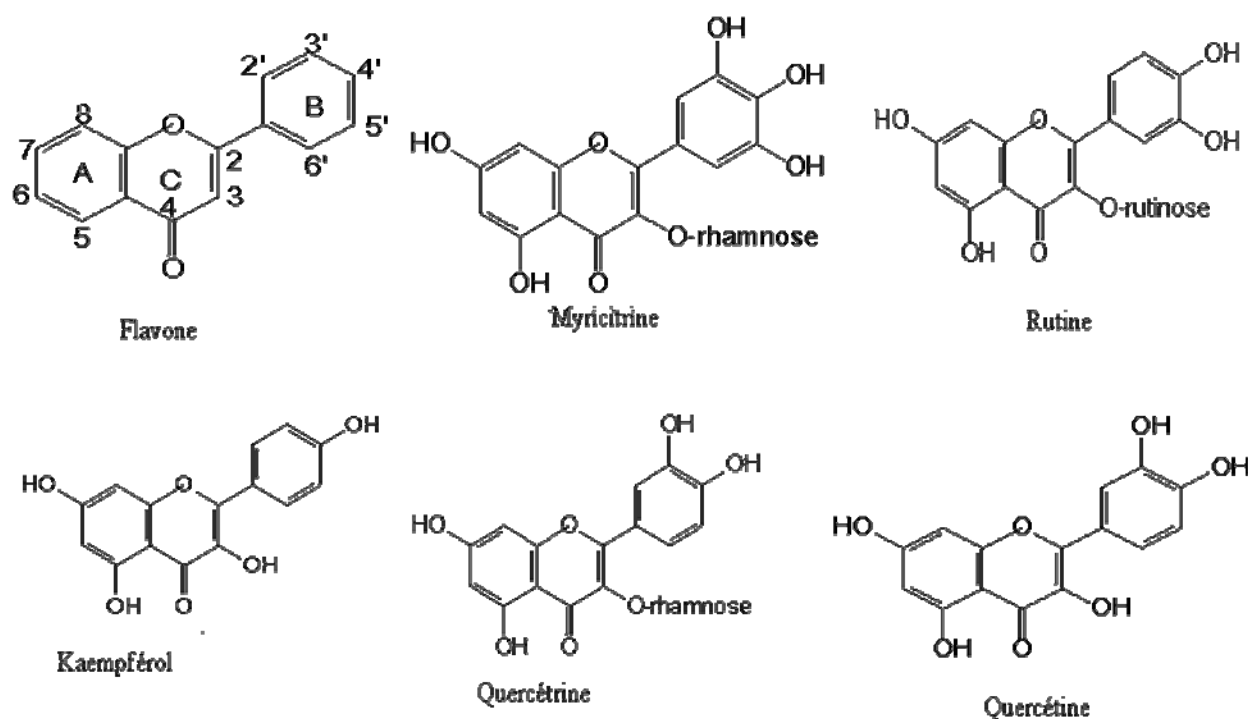


Figure 6 : Structures de quelques flavonoïdes de *Guiera senegalensis*

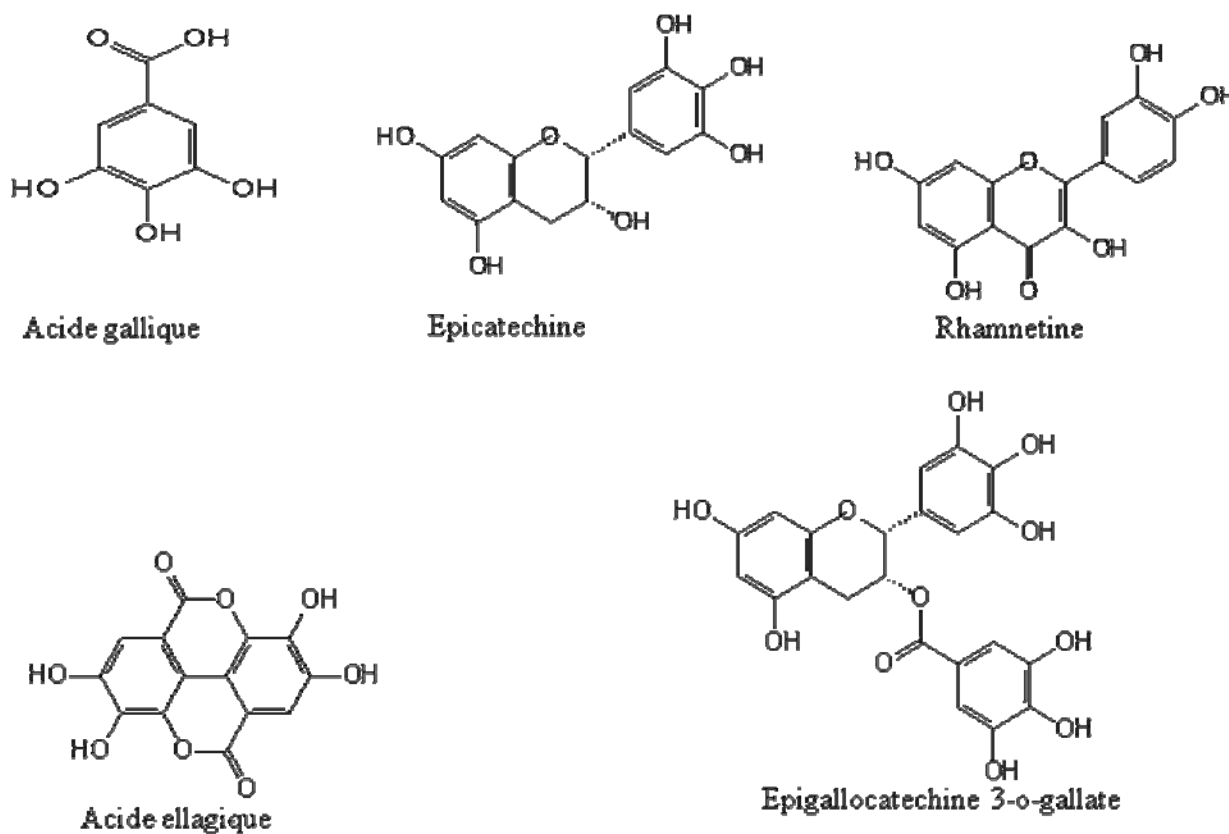


Figure 7 : Structures des composés de base des tanins de *Guiera. senegalensis*

II-5- Données ethnopharmacologiques

II-5-1- Usages traditionnels

L'espèce est bien connue des populations pour ses nombreuses propriétés médicinales.

Les tiges feuillées, les tendres feuilles sont utilisées au Burkina Faso contre l'HTA [57].

Les rameaux feuillés, les écorces et les racines sont recommandés dans le traitement des coliques et des diarrhées dysentériques. On lui reconnaît principalement des propriétés béchiques et fébrifuges d'où sa prescription pour la toux, les états dyspnéiques, le paludisme, les pneumopathies, les bronchopathies.

Les feuilles séchées au soleil ou au feu sont surtout utilisées pour leurs propriétés fébrifuges, diurétiques et anti-diarrhéiques. Elles sont aussi utilisées en médecine traditionnelle pour traiter les infections respiratoires, le rhumatisme et comme agent antimalarial.

En usage interne, les galles de *G. senegalensis* sont utilisées pour leurs propriétés, diurétique, dépuratif, fébrifuge, antispasmodique, antiseptique, antifongique, antivirale. Ces galles sont utilisées dans le traitement de l'oligurie, de l'anurie, des accès pernicioeux, du hoquet, des accès palustres, des coliques spasmodiques, des éruptions prurigineuses, de la hernie inguinale, du muguet, des démangeaisons, de la varicelle, de la variole, et de la rougeole [57].

En usage externe, les galles sont utilisées pour leurs propriétés, antiseptique, antibactérienne, antivirale et antihelminthique ; elles sont utilisées dans le traitement des éruptions prurigineuses, des démangeaisons, de la varicelle, de la variole et de la rougeole [57].

II-5-2- Eléments de pharmacologie

Des études antérieures ont montré que l'extrait méthanolique des feuilles de *G. senegalensis* induit une inhibition significative de la croissance de *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes* et *Moraxella catarrhalis* qui sont des souches responsables d'affections respiratoires avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) comprises entre 1,9 et 31,2 µg/mL [66].

L'extrait chloroformique des racines et les alcaloïdes isolés harmane et tetrahydroharmane ont montré une activité antimalariale, associée à une faible cytotoxicité [3].

Les propriétés sédatives de *G. senegalensis* ainsi que le pouvoir antiviral et l'activité antioxydant *in vitro* d'extraits de galles de *G. senegalensis* ont été prouvés [44].

Les macérés ont des propriétés antibactériennes vis-à-vis de *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas aeruginosa* [6].

Les extraits aqueux des différentes parties de *G. senegalensis* ont été étudiés pour leur toxicité aigue chez la souris [26]. Ils ont tous conclus à l'innocuité des extraits aqueux de la plante par voie orale [64, 26].

Abubakar et coll. en 2000 [1] ont estimé la DL₅₀ de l'extrait méthanolique des feuilles de *G. senegalensis* par voie intra péritonéale à 1,3g/Kg.

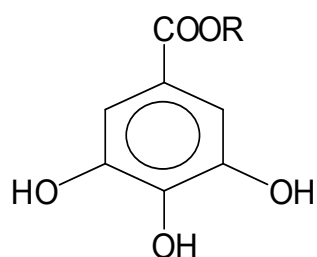
III- GROUPES CHIMIQUES D'ORIGINE VEGETALE A PROPRIETES ANTIHYPERTENSIVES

De nombreuses molécules actives issues des extraits végétaux peuvent posséder des propriétés biologiques multiples. Parmi celles qui sont hydrosolubles et possédant une activité hypotensive on y distingue des tanins, des alcaloïdes indoliques, des flavonoïdes et des saponosides.

Les structures chimiques de ces composés sont représentées comme suit :

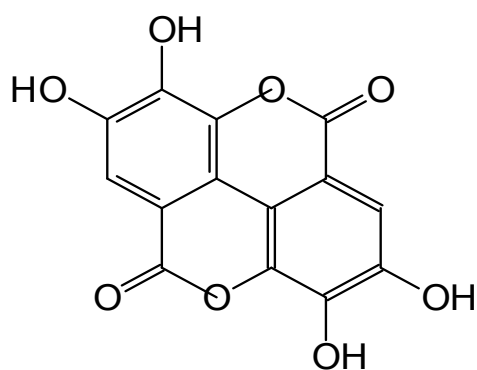
III-1- Les tanins

III-1-1- Les tanins hydrolysables



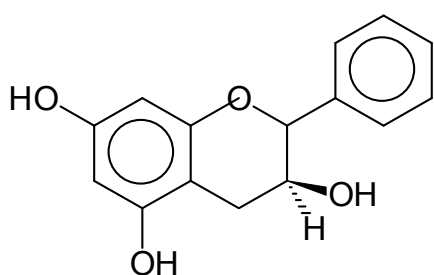
R = H → Acide gallique

Noyau de base des **tanins galliques**



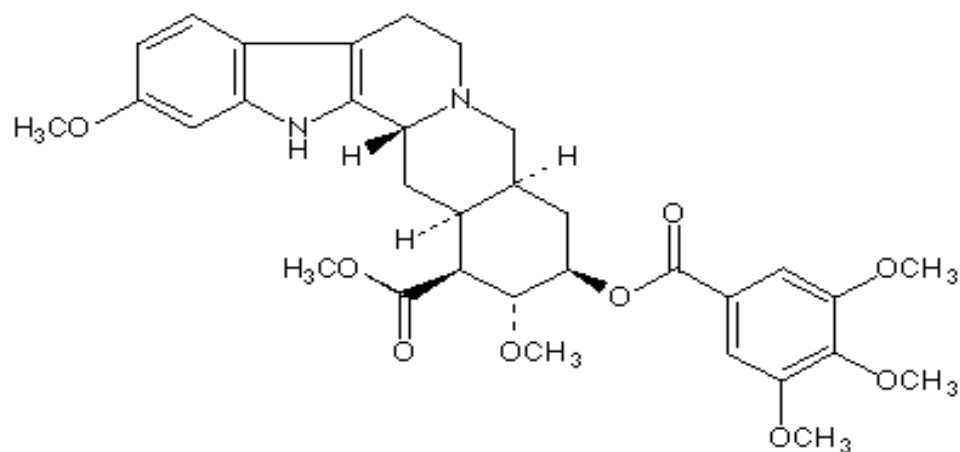
Noyau de base des **tanins ellagiques**

III-1-2- Les tanins condensés



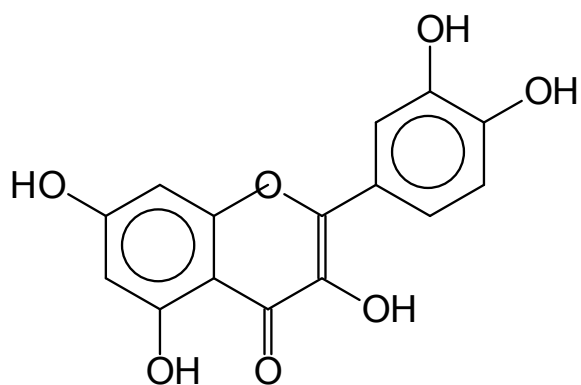
Cathécol (noyau de base des tanins condensés)

III-2 - Les alcaloïdes indoliques

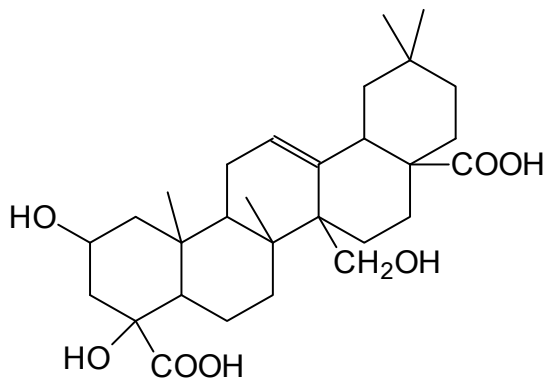
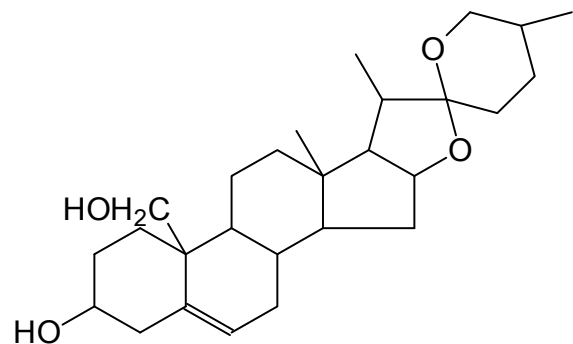


Résérpine

III-3- Les flavonoïdes



Quercétol (génine du rutoside)

III-4- Les saponosides**Sénégénine****Ruscogénine**



**DEUXIEME PARTIE :
NOTRE ETUDE**

I- OBJECTIFS DE L'ETUDE

I-1-Objectif général

Contribuer à l'étude des propriétés antihypertensives de *G. senegalensis* J.F. Gmel (*COMBRETACEAE*).

I-2- Objectifs spécifiques

- Préparer un extrait aqueux lyophilisé des feuilles de *G. senegalensis*.
- Caractériser dans l'extrait aqueux, les principaux groupes chimiques.
- Tester *in vitro*, l'effet de l'extrait sur l'activité du muscle lisse vasculaire (aorte isolée de lapin) et intestinale (duodénum isolé de rat).

II- MATERIEL ET METHODES

II-1- Cadre de l'étude

Notre étude a été réalisée à l'Institut de Recherche en Science de la Santé (IRSS) à Ouagadougou. Nos travaux ont été réalisés plus précisément dans les laboratoires de phytochimie et de pharmacologie du Département de Médecine-Pharmacopée Traditionnelles et Pharmacie (MEPHATRA/PH).

Le laboratoire de phytochimie pour les études phytochimiques.

Le laboratoire de pharmacologie pour les études pharmacologiques.

Les autres activités de recherche dans ce département sont menées dans les unités suivantes :

- le laboratoire de biologie (Toxicologie-Microbiologie-Biochimie) ;
- le laboratoire de galénique et technologie pharmaceutique ;
- l'unité d'extraction semi-industrielle de produits végétaux ;
- l'unité de production de médicaments et phytomédicaments dénommée U-PHARMA.

II-2- Matériel de l'étude

II-2-1- Matériel végétal

Il est constitué par les feuilles de *G. senegalensis* J. F Gmel. de la famille des *Combretaceae*. Ces feuilles ont été récoltées en juillet 2006 à Roumtinga, localité située au nord-est à 17 Km de Ouagadougou. Un échantillon de la plante a été identifié au laboratoire d'Ecologie de l'UFR/SVT de l'Université de Ouagadougou. Elles ont été séchées dans une salle à la température ambiante (30-35°C) à l'abri du soleil.

Elles ont ensuite été broyées finement à l'aide d'un broyeur. La poudre obtenue a été conservée à la température ambiante jusqu'au moment de l'extraction.

II-2-2- Matériel biologique

Le Lapin

Des lapins mâles et femelles, normotendus, pesant entre 700 et 1500 g et provenant d'élevage domestique ont été utilisés pour l'étude pharmacologique. Ils sont nourris *ad libitum* au tourteau de blé (29% de protéines) et à l'eau courante.

Le Rat Wistar

Des rats adultes normotendus mâles et femelles de souches WISTAR âgés de 3-4 mois et pesant entre 150 et 300 g ont été également utilisés pour l'étude pharmacologique. Ils ont été fournis par l'animalerie de l'IRSS où ils sont nourris *ad libitum* au tourteau de blé (29% de protéines) et à l'eau courante. Ils sont élevés sous climatisation (23-25°C) et 60% d'humidité.

Ils subissent un rythme d'éclairage nocturne et d'obscurité diurne pour respecter leur cycle biologique.

II-2-3- Matériel de l'étude phytochimique

II-2-3-1- Matériel de l'étude

- Balance type sartorius modèle 1702 001 Max 202 g, $d_d=0,1\text{mg}$.
- Etuve de marque Memmert Type UL30 F-Nr. 840 452 (30-220°C).
- Verrerie (Becher, pipettes graduées, tube à essai ...).
- Centrifugeuse ALC 4225 Max capacity 30.15MI.

- Rotavapor type Büchi RE 11 Rotavapor muni d'un Büchi 436 Water Bath.
- Plaque de gel de silice gel sur TLC sur plaque de verre 5x10 cm
- Cuve pour la chromatographie sur couche mince (CCM)
- Plaque chauffante type HC₅₀₂ température (0-400°C).
- Capillaires de 10 µl.
- Détecteur Lampe Ultra Violet (CAMAG CAT.No 29010 SER.No.890664).
- Lyophilisateur Marque CHRIST® TYPE ALPHA 1-2 (BIOBLOCK SCIENTIFIC) muni d'une pompe (Marque ROTARY VANE VACUUM PUMP Type RZ2 série 21525419).

II-2-3-2- Solvants et réactifs nécessaires à l'étude phytochimique

Eluant pour analyse CCM

Quatre systèmes de solvants ont été utilisés :

- Système S1: butanol-2/ eau distillée/ acide acétique glacial (10/5/5 v/v/v) ;
- Système S2: Benzène/acétate d'éthyle/acide formique (8/2/1 v/v/v) ;
- Système S3: Chloroforme/méthanol (9/1 v/v) ;
- Système S4 : Chloroforme/acétone (8/2 v/v).

Réactifs nécessaires à l'étude phytochimique

- Solution d'anhydride acétique.
- Réactif de Dragendorff.
- Réactif de Mayer.
- Réactif de Shibatat.
- Solution d'ammoniaque (NH₄OH) 25%.
- Solution d'acide sulfurique (H₂SO₄) concentré.

- Solution de méthanol 95%.
- Solution d'acide chlorhydrique (HCl) concentré.
- Solution témoin de stérol (stigmastérol).
- Solution témoin d'acide tannique.
- Solution éthanolique de KOH 5 % (v/v).
- Solution éthanolique d'acide 3,5-dinitrobenzoïque 1% (v/v).
- Solution de trichlorure ferrique (F_eCl_3) 1% dans l'eau distillée (v/v).
- Quercétine.
- Réactif de NEU (Diphénylborinate 1% dans du méthanol+polyéthylène glycol 4000 à 5% dans du méthanol).

II-2-4- Matériel de l'étude pharmacologique

II-2-4-1- Equipements de laboratoire

Appareillage pour l'étude *in vitro* sur l'aorte isolée de lapin

- Dispositif d'étude d'organes isolés muni de quatre (04) cuves à organe isolé de 20mL \pm 10% ; et de capteurs isométriques (Type Emka Technologies).
- Amplificateur (Type Emka Technologies).
- Ordinateur enregistreur muni d'un système d'exploitation Microsoft Windows XP Professionnel et d'un programme de mesure (Programme d'acquisition uVessels , Wagner, 1999).

Appareillage pour l'étude *in vitro* sur l'intestin isolé de rat

- Capteur isotonique (Type Harvard).
- Amplificateur (Type Harvard).
- Enregistreur à double canal (Type Harvard Student Oscillograph).

- Cuve thermostatée à organe isolé de 10 mL (Soufflerie, IRSS).
- Pompe à air pour l'oxygénation de l'organe.
- Bain marie circulant (B. Braun, Allemagne).

Autres

- Planchette de bois pour le sacrifice.
- Micropipettes de 100 et 1000 μ L.
- Trousse de dissection.
- Charges de 1 et 2g.
- Bain marie de marque Haake ; température (-20 à 100°C).

II-2-4-2- Réactifs et substances pharmacologiques

Réactifs

- Héparine choay^R (Laboratoire Safoni) 2500 UI/5 mL
- Thiopental sodique (Biochemie GmbH, Vienna-Austria) 40%.
- Solution de Krebs (composition voir annexe).
- Solution de Tyrode (composition voir annexe).

Substances pharmacologiques

- L-Phényléphrine chlorhydrate (Sigma P-6126 ; Lot 20K 1572).
- N^W-nitro-L-arginine-méthyl-ester (L-NAME) (Sigma N-5751; Lot 51K1351).
- Indométhacine (Fluka Biochemika).
- Acétylcholine (Sigma A-2661; Lot 35H07845).
- Chlorure de baryum (Sigma Chemical co ; Lot 41K3456 B-0750) .
- Papavérine (Sigma Chemical co ; Lot 91K1114 P-3510) .

- Atropine sulfate (E. Merk, Darmstadt ; Lot 727 K3401975).

II-3- Méthodes de l'étude

II-3-1- Etude phytochimique

II-3-1-1- Préparation du macéré aqueux des feuilles de G. Senegalensis

La drogue végétale sèche (100 g) a été introduite dans de l'eau distillée (500mL). Le mélange a été laissé en macération pendant 24 heures (h) à la température ambiante. Le mélange a été ensuite filtré et le filtrat obtenu a été centrifugé à 2000 tours /minutes (min) pendant 5 min. Le surnageant a été récupéré.

Une partie du surnageant a été concentrée sous pression réduite au rotavapor et conservée dans un flacon brun au congélateur pour les tests pharmacologiques ; l'autre partie du surnageant a été utilisée pour l'étude phytochimique.

II-3-1-2- Détermination du taux d'humidité résiduelle (THR) de la drogue végétale et du rendement d'extraction

➤ Taux d'humidité résiduelle de la drogue végétale

Une prise d'essai (P_0) d'un gramme de poudre végétale a été placée à l'étuve pendant 1 h 30 min à 110°C. Après refroidissement, de nouvelles pesées ont été faites jusqu'à poids constant (P). Le taux d'humidité résiduelle est calculé selon la formule :

$$\text{THR} = (P_0 - P / P_0) \times 100$$

P_0 : Poids initial de la poudre végétale

P : Poids final de la poudre végétale

➤ Rendement d'extraction

Une prise d'essai de 1 mL du macéré aqueux a été mise dans une capsule en porcelaine et évaporée à sec à l'étuve à 110°C pendant 2 h.

Le résidu pesé à poids constant a permis d'évaluer la teneur en eau de l'extrait.

II-3-1-3- Screening phytochimique

Le screening phytochimique des extraits a pour but de déterminer les différents groupes chimiques présents dans ces extraits. Ce screening peut être réalisé par des réactions de caractérisation en milieu liquide ou sur chromatographie en couche mince. Nous avons choisi de faire le screening en utilisant les deux méthodes.

➤ Caractérisation en milieu liquide

Elles ont été réalisées selon la méthode classique de **Ciulei** (1982) [20] adaptée et validée au laboratoire de phytochimie du département MEPHATRA/PH de l'IRSS. Il s'agit des tests de caractérisation qui sont basés sur des réactions colorées visibles à la lumière du jour ou à l'UV. Ils vont permettre la mise en évidence des groupes chimiques d'intérêt pharmacologique et ayant une action sur la pression artérielle.

Les groupes chimiques recherchés sont : les tanins, les alcaloïdes, les saponosides, les dérivés coumariniques, les stérols et triterpènes, les flavonosides, les émodols et les anthocyanes.

• Recherche des tanins

Dans un tube à essai, 1 mL de l'extrait aqueux a été dilué avec 1 mL d'eau distillée auquel on a ajouté 2 à 3 gouttes de FeCl₃ 1%.

L'apparition d'une coloration bleu noir témoigne de la présence des tanins galliques ou d'une coloration vert foncé celle des tanins catéchiques.

- **Recherche des saponosides**

Une prise d'essai de 2 mL de l'extrait aqueux a été diluée au demi avec de l'eau distillée (1/1 v/v) dans un tube à essai (1,6 cm de diamètre) ; le mélange obtenu a été agité pendant 15 min en continu.

L'apparition d'une colonne de mousse d'au moins 1 cm de haut persistant au minimum 15 min témoigne de la présence de saponosides.

- **Recherche des alcaloïdes**

Les tests de Dragendorff et de Mayer ont été utilisés :

Dans une capsule en porcelaine, 2 mL de l'extrait aqueux a été évaporé. Le résidu obtenu a été dissout dans 1 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 10% au bain marie à chaud.

La solution acide transférée dans une ampoule à décanter a été rendue basique par l'ammoniaque 25% jusqu'à pH 8-9 puis épuisée par extraction avec des petites fractions de CH_2Cl_2 (2x5 mL). La phase organique obtenue a été évaporée à sec et le résidu obtenu a été repris dans 1 mL de HCl à 2%.

La solution acide contenant les alcaloïdes a été répartie dans trois tubes à essai :

Tube 1 : Témoin

Tube 2 : Tube dans lequel on ajoute 2 à 3 gouttes du réactif de Mayer

Tube 3 : Tube dans lequel on ajoute 2 à 3 gouttes du réactif de Dragendorff

L'apparition d'un précipité jaune blanchâtre ou d'une opalescence dans le tube 2 témoigne de la présence des alcaloïdes sels et l'apparition d'un précipité rouge orangé dans le tube 3 témoigne de la présence des alcaloïdes dans l'extrait.

NB : Pour la caractérisation chimique des composés moyennement polaires et la CCM, un hydrolysât du macéré aqueux a été réalisé.

Une solution d'acide chlorhydrique (HCl) 10% (10 mL) a été additionnée à 25 mL du macéré et chauffée à reflux pendant 30 min. Après refroidissement, le mélange a été extrait par 2 x 5 mL de dichlorométhane (CH_2Cl_2).

La phase organique résultante a été ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre et filtrée sur du coton hydrophile. Le filtrat recueilli, contenant les génines libres a été concentré sous pression réduite au rotavapor et conservé dans un flacon brun à l'abri de la lumière.

• Recherche des flavonosides

La réaction de Shibata ou Test à la cyanidine a été utilisée :

Une prise d'essai de 5 mL de l'hydrolysât a été évaporée à sec dans un tube à essai. Le résidu obtenu a été dissout dans 1 à 2 mL d'une solution de méthanol à 50%. Le mélange obtenu a été légèrement chauffé dans un bain-marie chaud. Après refroidissement, des fragments de tournure de magnésium ont été ajoutés à la solution et 3-4 gouttes d'HCl concentré y sont ajoutées. L'apparition d'une coloration rouge (flavones) ou orange (flavanones) indique la présence des flavonosides.

• Recherche des stérols et triterpènes

La réaction de Liebermann-Burchard a été utilisée :

Une prise d'essai de 2 mL de l'hydrolysate a été évaporée à sec dans un tube à hémolyse placé dans un bain-marie chaud. Le résidu obtenu a été dissout dans 0,5 mL d'anhydride acétique auquel on a ajouté 0,5 mL du solvant d'extraction (CH_2Cl_2). Le mélange a été transféré dans un tube à essai.

On a ensuite fait couler lentement au fond du tube, 1 mL d'acide sulfurique (H_2SO_4) concentré.

L'apparition d'un anneau rouge brun ou violet au contact des deux solutions témoigne de la présence des glycosides stéroïdiques et triterpéniques. Le liquide supérieur devient bleu verdâtre ou violet en cas de présence de stérols et triterpènes.

• Recherche des anthocyanes

Une prise d'essai de 2 mL de la phase aqueuse de l'hydrolysate a été introduite dans un tube à essai auquel on a ajouté une ou deux pastilles de soude. L'apparition d'une coloration verte ou bleue témoigne de la présence des anthocyanes.

• Recherche des dérivés coumariniques

Une prise d'essai de 2 mL de l'hydrolysate a été évaporée à sec. Le résidu obtenu a été dissout dans 2 mL d'eau distillée chaude et la solution obtenue a été répartie dans 2 tubes à essai :

Tube 1 : tube témoin + eau distillée (0,5 mL)

Tube 2 : tube dans lequel on ajoute 0,5 mL d'ammoniaque à 2 %.

L'apparition d'une fluorescence verte ou bleue dans la solution alcaline après observation sous UV (254nm et 366nm) témoigne de la présence des dérivés coumariniques.

- **Recherche des émodols**

La réaction de Bornsträger a été utilisée :

Dans un tube à essai contenant 1 mL de l'hydrolysat, on a ajouté 1 mL d'ammoniaque 25 %. Après agitation, l'apparition d'une coloration rouge du surnageant atteste la présence des émodols.

- **Caractérisation par chromatographie sur couche mince (CCM)**

La CCM a consisté à confirmer la présence effective des groupes chimiques (tanins, flavonosides, alcaloïdes, stéroïdes et triterpènes et saponosides) mis en évidence par les tests de caractérisation en milieu liquide. A cet effet nous avons utilisé une phase stationnaire qui est un support constitué par du gel de silice sur TLC sur plaque de verre 5x10 cm, lot 507188 et un éluant composé par un système de solvants appropriés.

Les solvants de migration et les réactifs de révélation en fonction des groupes chimiques sont présentés dans le **tableau III**.

Tableau III : Solvants de migration et réactifs de révélation en fonction des groupes chimiques

Groupes chimiques	Solvants de migration	Réactifs de révélation
Tanins	2-butanol/eau/acide acétique glacial (10/5/5 v/v/v)	FeCl ₃ 2% dans du méthanol 80%
Flavonoïdes	Benzène/acétate d'éthyle/acide formique (8/2/1 v/v/v)	Réactif de Neu (Diphénylborinate 1% dans du méthanol + PEG 4000 5% dans du méthanol)
Saponosides	2-butanol/eau/acide acétique glacial (10/5/5 v/v/v)	H ₂ SO ₄ 3% dans du méthanol
Alcaloïdes	Chloroforme/méthanol (9/1 v/v)	Dragendorff + H ₂ SO ₄ 10% dans du méthanol
Stérols et triterpènes	Chloroforme/acétone (8/2 v/v)	H ₂ SO ₄ 3% dans du méthanol

PEG : Polyéthylène glycol

II-3-2- Etude pharmacologique

II-3-2-1- Etude in vitro sur l'aorte isolée de lapin

Le principe est celui décrit par Colot en 1972 [23] ; il consiste à mesurer l'activité sur le spasme provoqué par une drogue ou une substance contracturante.

Il consiste à provoquer avec un agoniste (phényléphrine, chlorure de baryum ...) une contraction durable et soutenue de l'organe isolé qui se maintient tant qu'il y a une concentration adéquate de cette substance dans la cuve et de déterminer la gamme de concentrations de l'extrait qui provoque un relâchement partiel ou total de la contraction induite par l'agoniste : c'est l'effet spasmolytique.

➤ Description de la méthode

• Préparation de l'animal et prélèvement de l'aorte

Le lapin mâle ou femelle pesant entre 700 et 1500 g est anesthésié par du thiopental sodique (40%). Une fois endormi, il est placé en décubitus dorsal sur une planchette de bois et une thoracotomie permet la mise à nu de l'aorte. Celle-ci a été prélevée le plus près possible du cœur, et plongée immédiatement dans une solution de Krebs où une dissection plus fine est réalisée.

Le morceau d'aorte est alors découpé de façon à obtenir des anneaux de 4 à 5 mm environ de long. Lorsque l'expérience le requiert, l'endothélium est enlevé mécaniquement par un frottement doux à travers l'anneau grâce à des pinces adaptées à cet effet. Les anneaux d'aorte sont montés entre un crochet triangulaire et une potence reliée à un capteur isométrique. Le montage ainsi réalisé est placé dans une cuve à organe isolé de 20 mL \pm 10%, contenant la solution physiologique thermostatée à 37 °C et oxygénée. Le capteur est relié à un amplificateur, lequel est relié à un système d'enregistrement des données captées.

• Protocole expérimental

Les anneaux d'aorte sont soumis à une tension préalable ajustée progressivement à 1,1-1,2 g et mis en équilibre pendant 60 min au cours desquelles un rinçage avec la solution de krebs est réalisé toutes les 15 min.

Au terme de la période d'équilibration, la solution de Krebs est ajustée à 20 mL dans les cuves à organe isolé et les anneaux d'aorte sont précontractés avec une solution de phényléphrine (Phe, 1 μ M). Quand la contraction maximale (plateau) est obtenue, la présence ou l'absence d'endothélium est confirmée par addition d'une solution d'acétylcholine (ACh, 10 μ M). Une relaxation d'au moins 50% témoigne de la présence d'endothélium. Les anneaux d'aorte sont ensuite laissés au repos pendant une période de 30 min au cours desquelles deux rinçages de 15 min d'intervalles sont réalisés. L'expérience est répétée pour s'assurer de la reproductibilité du résultat obtenu. Pour évaluer l'effet de l'extrait sur la contraction de l'anneau d'aorte induite par la Phe, (1 μ M), des concentrations croissantes cumulées de l'extrait aqueux (10^{-4} -10 mg/m) ont été ajoutées à la phase tonique de la contraction à l'aide de micropipettes ; le volume total de drogue ajoutée n'excède pas 10% du volume total de la cuve, soit 2 mL.

➤ Exploration du mécanisme d'action : le système de relaxation endothélium-dépendant (EDRF)

L'investigation du système de relaxation endothélium-dépendant est réalisée en trois étapes. Dans chaque étape, on vérifie d'abord l'intégrité ou l'absence de l'endothélium.

L'endothélium est supposé intact lorsque l'acétylcholine (ACh, 10 μ M), induit un relâchement au moins égal à 50% de l'aorte précontractée à la phényléphrine ; il est absent lorsque ce relâchement est inférieur ou égal à 5%.

- **Première étape : Aorte + endothélium**

Trente (30) min environ après la vérification de l'intégrité de l'endothélium, des doses croissantes de l'extrait aqueux ont été ajoutées en mode cumulatif sur l'aorte préalablement contractée par la Phe (1 μ M)

- **Deuxième étape : Aorte sans endothélium**

Trente (30) min environ après confirmation de l'absence de l'endothélium, l'aorte est précontractée par la Phe (1 μ M). Des doses croissantes de l'extrait aqueux ont été ensuite ajoutées en mode cumulatif sur l'organe préalablement contracté.

- **Troisième étape : Traitements pharmacologiques spécifiques**

Trente (30) min environ après la vérification de l'intégrité de l'endothélium, l'aorte est préincubée pendant 30 min soit avec le N^w-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME, 3.10⁻⁴ M), un inhibiteur de la NO-synthase, ou soit avec l'indométhacine (2.10⁻⁶ M), qui bloque la voie de synthèse des prostaglandines I₂ (Prostacycline).

Après préincubation des anneaux d'aorte avec les différents inhibiteurs, des concentrations croissantes de l'extrait aqueux ont été ensuite ajoutées en mode cumulatif sur ces anneaux préalablement contractés par la Phe (3.10⁻⁷ M en présence de L-NAME et 0.75 μ M en présence d'indométhacine).

Le dispositif expérimental utilisé pour l'étude sur l'aorte isolée de lapin est représenté par la **figure 8**.

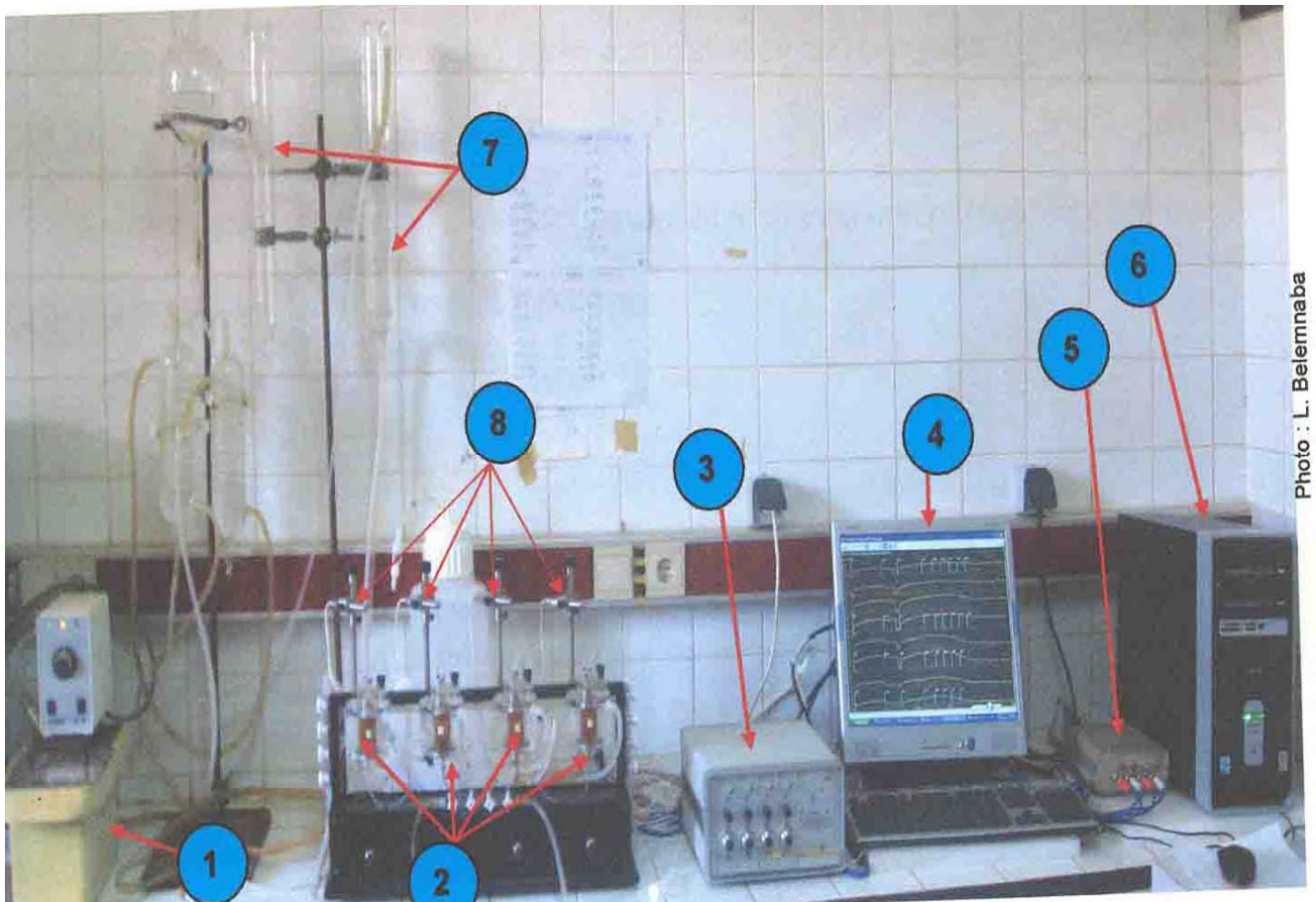


Photo : L. Belemnaba

Figure 8: Photo représentant le dispositif expérimental pour les études sur organes isolés (MEPHATRA/PH/IRSS/Burkina Faso).

1 : Bain marie 2 : Cuves à organe isolé 3 : Amplificateur 4 : Moniteur 5 : Module d'acquisition uVessels 6 : Unité centrale et logiciel d'acquisition uVessels
7 : Réservoirs de solution de survie 8 : Capteurs isométriques.

II-3-2-2- Etude in vitro d'interaction sur le muscle lisse intestinal (duodénum isolé de rat)

Le principe est celui décrit par **Magnus**. Il consiste à mesurer l'activité spasmodique sur le spasme provoqué par un agent contracturant (acétylcholine ou le chlorure de baryum) au niveau de duodénum isolé de rat.

➤ **Protocole expérimental**

Les rats mâles ou femelles sont anesthésiés par du thiopental sodique (40%). Après ouverture de l'abdomen, le duodénum a été prélevé et plongé immédiatement dans la solution de survie (solution de tyrode) où une dissection plus fine est réalisée. Le morceau de duodénum est alors découpé de façon à obtenir un lambeau de 2cm de long et monté dans une cuve à organe isolé reliée à un transducteur isotonique.

Une période de 60 min de stabilisation a été observée au cours de laquelle la solution de survie est renouvelée toutes les 15 min.

La sensibilité et la reproductibilité ont été vérifiées en stimulant l'organe avec du KCl 20 Mm jusqu'à obtenir une réponse contractile reproductible.

Le contracturant de référence (1,333 $\mu\text{g}/\text{mL}$ d'acétylcholine ou $4 \cdot 10^{-2}$ mg/mL de chlorure de baryum) est administré dans la cuve à organe isolé. Une fois le plateau de contraction obtenu, on fait un rinçage trois fois par la solution de tyrode.

L'essai est répété trois fois.

L'effet de l'extrait aqueux est testé par administration des concentrations croissantes en mode cumulatif de celui-ci dans la cuve, une fois le plateau de contraction obtenue.

La hauteur du nouveau plateau obtenu en présence de l'extrait aqueux est appréciée par rapport au plateau du contracturant seul.

L'effet de l'extrait aqueux sur la contraction induite par l'acétylcholine ou le chlorure de baryum est comparé à ceux produits par les substances connues pour leur action spasmodique en l'occurrence l'atropine et la papavérine.

Le dispositif expérimental est représenté par la figure ci-dessous.

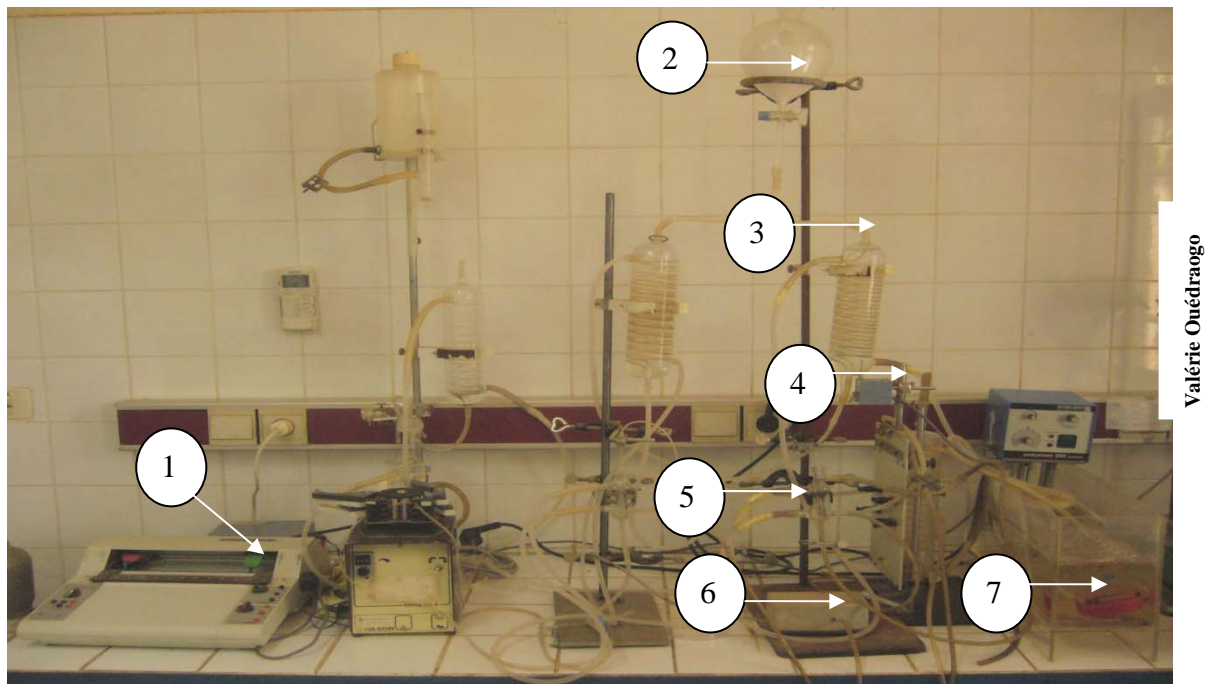


Figure 9: Photo représentant le dispositif expérimental pour les études sur le duodénum isolé (MEPHATRA/PH/IRSS/Burkina Faso).

1 : L'enregistreur à double canal 2 : Réservoir de solution de survie
3 : Serpentin 4 : Capteur isotonique 5 : Cuve à organe isolé 6 : Bulleur: 7 : Bain marie.

II-3-3- Expression et analyse des résultats

II-3-3-1-Expression des résultats

➤ Etude sur l'aorte isolée

Le pourcentage de relaxation (Pr) est calculé selon la formule suivante :

$$Pr = (H_1 - H_2/H_1) \times 100$$

Pr= Pourcentage de relaxation de la contraction

H₁= Hauteur du pic atteint suite à un premier évènement

H₂= Hauteur du pic atteint suite à un second évènement.

➤ Etude sur le duodénum isolé

Le pourcentage d'inhibition (P_i) de la contraction induite par l'agoniste est calculé selon la formule suivante :

$$P_i = (X_1 - X_2 / X_1) \times 100$$

X_1 = Hauteurs des pics dues au contracturant seul.

X_2 = Hauteurs des pics dues au contracturant en présence de l'extrait.

II-3-3-2- Méthode d'analyse des résultats

L'interprétation des résultats phytochimiques est faite en se référant aux résultats attendus des réactions de caractérisation des principaux groupes chimiques et des témoins des différents spots des chromatogrammes.

Les résultats de l'étude pharmacologique sont exprimés sous forme de moyenne \pm Erreur Standard Moyenne (E.S.M.). Les différentes figures ont été tracées à l'aide du logiciel GraphPad Software Prism version 2.01. L'analyse statistique des données est réalisable au moyen du test de Kruskal-Wallis. Les séries sont considérées comme significatives lorsque la probabilité d'erreur (p) est inférieure au risque consenti : 0,05 ($p < 0,05$).

III- RESULTATS

III-1- Résultats de l'étude phytochimique

III-1-1- Taux d'humidité résiduelle (THR) et rendement d'extraction de la drogue végétale

L'étude nous a permis d'obtenir un taux d'humidité résiduelle de 5,97% avec un rendement d'extraction de la drogue de 11,8%.

III-1-2- Groupes chimiques caractérisés dans l'extrait aqueux des feuilles de *G. senegalensis*

➤ Résultats de la caractérisation en milieu liquide

Les résultats des tests de caractérisation en milieu liquide sont consignés dans le tableau suivant.

Tableau IV : Groupes chimiques caractérisés dans l'extrait et dans l'hydrolysat aqueux des feuilles de *Guiera. senegalensis* (Combretaceae)

Extrait	Groupes chimiques	Présents (+) ou Non-décélés (-)
Macéré aqueux	Tanins	+
	Alcaloïdes	+
	Saponosides	+
Hydrolysat aqueux	Emodols	-
	Coumarines	+
	Stérols et triterpènes	+
	Flavonosides	-
	Anthocyanes	+

➤ Résultats de la caractérisation par chromatographie sur couche mince (CCM)

Les résultats de l'analyse chromatographique sont représentés à travers la figure suivante :

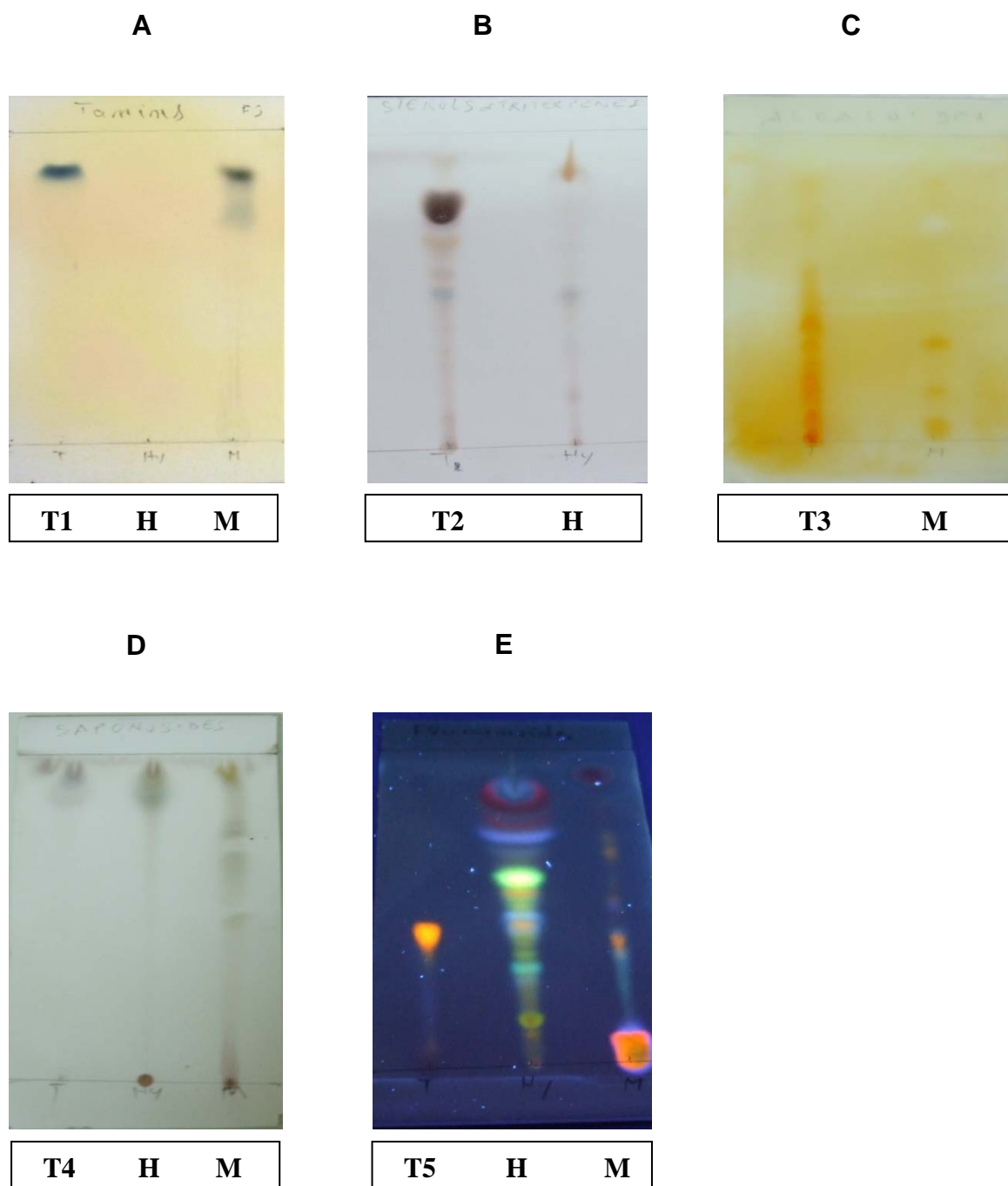


Figure 10 : Chromatogramme des principaux groupes chimiques révélés à la lumière du jour ou à l'UV.

A : Tanins ; B : Stérois et triterpènes ; C : Alcaloïdes. D : Saponosides ; E : Flavonoïdes

T1 : Acide tannique ; H : Hydrolysats aqueux ; M : Macéré aqueux ; T2 : Stigmastérol ;

T3 : Totum de *Datura stramonium* ; T4 : Saponine ; T5 : Quercétine.

Solvants de migration en fonction de la nature des groupes chimiques :

Tanins : 2-butanol/eau/acide acétique glacial (10/5/5 v/v/v) ;

Stérois et triterpènes : Chloroforme/acétone (8/2 v/v) ;

Alcaloïdes : Chloroforme/méthanol (9/1 v/v) ;

Saponosides : 2-butanol/eau/acide acétique glacial (10/5/5 v/v/v) ;

Flavonoïdes : Benzène/acétate d'éthyle/acide formique (8/2/1 v/v/v).

Les références frontales (Rf) des différents spots révélés à la lumière du jour ou à l'UV sont consignées dans les tableaux V, VI, VII, VIII et IX.

Tableau V : **Références frontales (Rf) et couleurs des spots des tanins**

	Rf des spots révélés	Couleurs des spots
Témoin (acide gallique)	0,86	Bleue-noire
Macéré aqueux	0,85	Noire
	0,71	Noire

Tableau VI : **Références frontales (Rf) et couleurs des spots des stérols et triterpènes**

	Rf des spots révélés	Couleurs des spots
Témoin (stigmastérol)	0,90	Brune
	0,75	Brune
	0,70	Bleue
	0,64	Brune
	0,55	Brune
	0,48	Bleue
Hydrolysat	0,91	Brune
	0,50	Bleue
	0,16	Brune

Tableau VII: Références frontales et couleurs des spots des alcaloïdes

	Rf des spots révélés	Couleurs des spots
Témoin (totum de <i>Datura Stramonium</i>)	0,83	Orange
	0,71	Orange
	0,39	Orange
	0,31	Orange
	0,15	Orange
	0,08	Orange
Macéré aqueux	0,84	Orange
	0,69	Orange
	0,30	Orange
	0,16	Orange
	0,40	Orange

Tableau VIII : Références frontales et couleurs des spots des saponosides

	Rf des spots révélés	Couleurs des spots
Témoin (Saponine)	0,89	Brune
	0,83	Violette
Hydrolysat	0,93	Brune
	0,84	Grise
Macéré aqueux	0,93	Brune
	0,75	Brune
	0,65	Brune
	0,48	Brune

Tableau IX : Références frontales et couleurs des spots des flavonoïdes

	Rf des spots révélés à l'UV	Couleurs des spots
Témoin (Quercétine)	0,38	Orange
	0,80	Rouge-bleue
	0,68	Bleue
	0,53	Jaune verdâtre
	0,49	Orange
Hydrolysat	0,45	Verte
	0,41	Bleue
	0,36	Orange
	0,31	Verte
	0,25	Jaune-orange
	0,13	Orange
	0,90	Rouge
Macéré aqueux	0,60	Orange
	0,45	Orange
	0,33	Orange
	0,05	Orange

III-2- Résultats de l'étude pharmacologique

III-2-1- Etude *in vitro* d'interaction sur le muscle lisse vasculaire (Aorte isolée de lapin)

III-2-1-1- Effet de l'extrait sur l'aorte isolée de lapin précontractée à la phényléphrine (Phe, 1 μ M) en présence et en absence d'endothélium

Les concentrations croissantes cumulées de l'extrait ont induit une relaxation des anneaux d'aorte précontractés à la phényléphrine (1 μ M) en présence et en absence d'endothélium (**Figure 11**).

La concentration de l'extrait qui inhibe 50% (IC₅₀) de la contraction provoquée par la phényléphrine (1 μ M) est de **0,083 mg/mL** en présence d'endothélium et de **2,368 mg/mL** en absence d'endothélium.

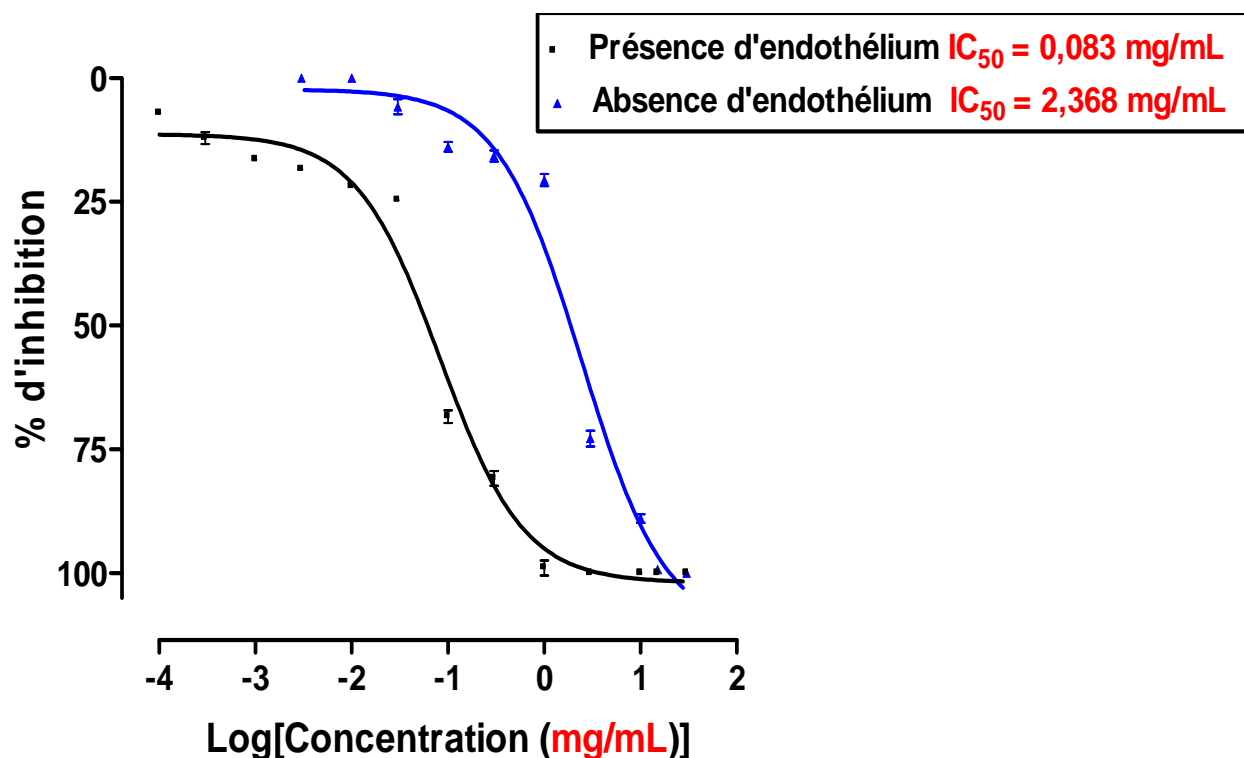


Figure 11 : Effet d'une cumulative de l'extrait sur la contraction de l'aorte induite par la Phe (1 μ M) en présence et en absence d'endothélium. (n=5).

III-2-1-2- Etude de l'effet de L-NAME et de l'indométhacine

Le prétraitement des anneaux d'aorte avec le L-NAME un inhibiteur de la NO synthase d'une part et d'autre part avec l'indométhacine qui bloque la voie de synthèse de la prostaglandine I₂ (prostacycline) a atténué l'effet vasorelaxant de l'extrait avec des valeurs IC₅₀ de **0,192 mg/mL** et de **0,272 mg/mL** respectivement (Figure 12).

L'analyse statistique réalisée au moyen du test de Kruskal-Wallis traduit une différence statistiquement significative entre les trois valeurs de IC₅₀ (**0,083 ; 0,192 ; 0,272 ; mg/mL**) respectivement en présence d'endothélium, en présence d'endothélium + L-NAME, et en présence d'endothélium + Indométhacine ; la probabilité d'erreur (**p=0,0019**) est inférieure au risque consenti : 0,05 (p<0,05).

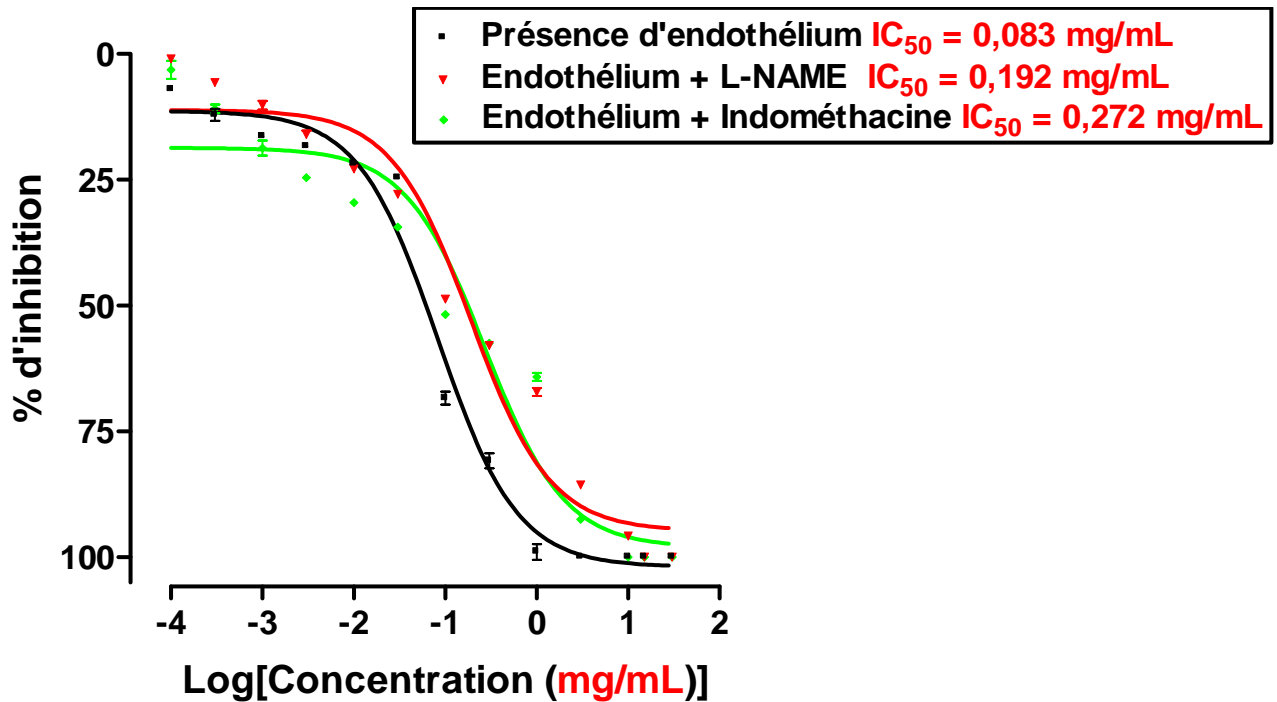


Figure 12 : Effet d'une cumulative de l'extrait sur la contraction de l'aorte provoquée par la Phe, en présence d'endothélium, en présence d'endothélium + L-NAME et en présence d'endothélium + indométhacine. (n=5).

III-2-2- Etude *in vitro* d'interaction sur le muscle lisse intestinal (duodénum isolé de rat)

III-2-2-1- Effet d'une cumulative de l'acétylcholine (ACh) sur le duodénum isolé de rat

L'ajout de concentrations croissantes cumulées de l'ACh, dans la cuve à organe isolé a produit une contraction concentration-dépendante du duodénum isolé de rat (**Figure 13**). La courbe concentration-effet a permis de déterminer la concentration submaximale (C submax) de l'ACh (**Figure 14**).

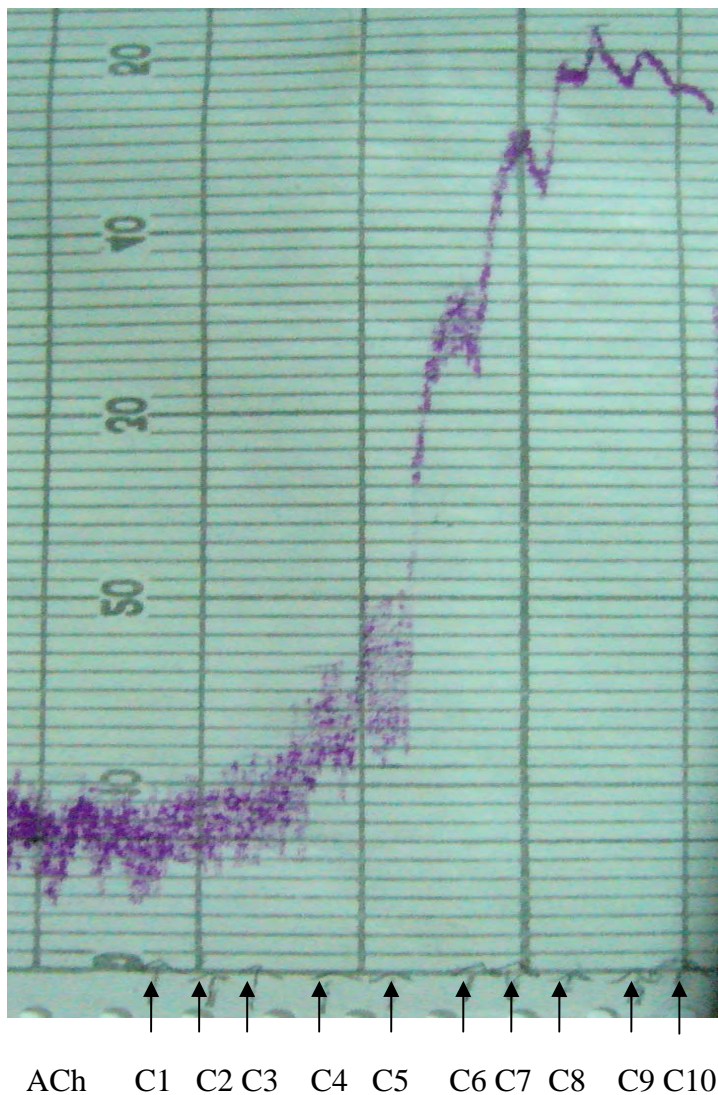


Figure 13 : Enregistrement de l'effet d'une cumulative de l'ACh sur le duodénum isolé de rat

C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 et C10 correspondent respectivement aux concentrations 10^{-6} , 2.10^{-6} , 10^{-5} , 2.10^{-5} , 10^{-4} , 2.10^{-4} , 10^{-3} , 2.10^{-3} , 10^{-2} et 2.10^{-2} mg/mL de la solution d'ACh dans la cuve à organe isolé.

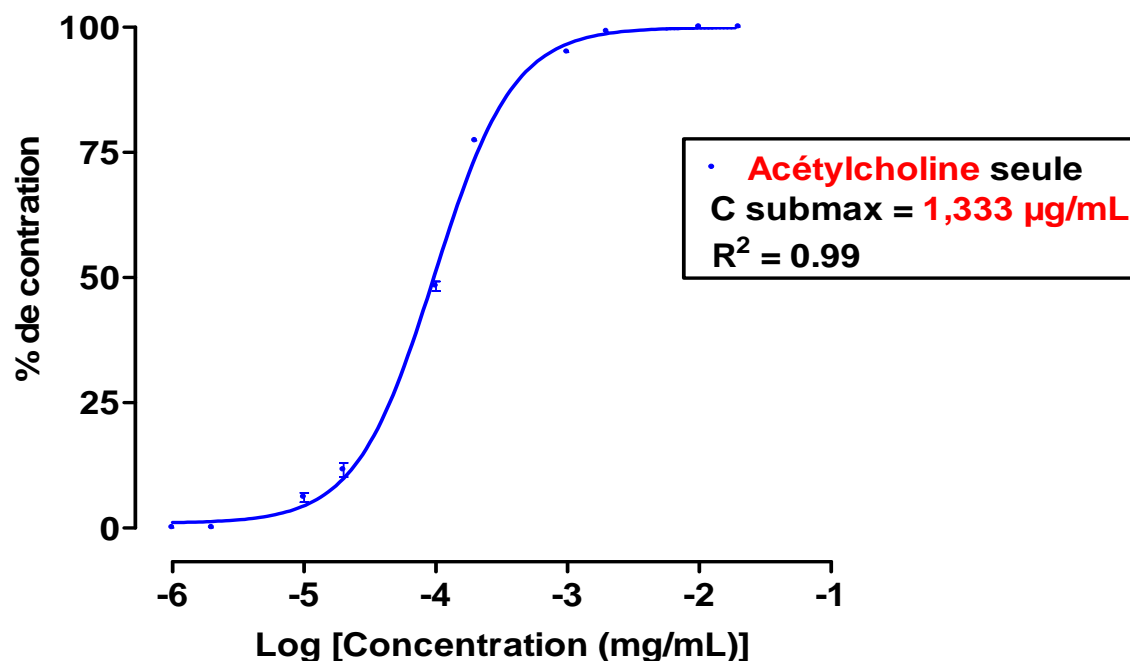


Figure 14 : Courbe concentration-effet d'une cumulative de l'ACh sur le duodénum isolé de rat. (n=4)

III-2-2-2- Effet de l'extrait aqueux et de l'atropine sur la contraction du duodénum induite par la concentration submaximale de l'ACh (1,333 $\mu\text{g/mL}$)

Pour évaluer l'effet de l'extrait sur la contraction induite par la concentration submaximale (1,333 $\mu\text{g/mL}$) de l'ACh, des concentrations croissantes cumulées de celui-ci (10^{-2} ; $3 \cdot 10^{-2}$; 10^{-1} ; $3 \cdot 10^{-1}$; 1 mg/mL), ont été ajoutées dans la cuve à organe isolé à la phase tonique de la contraction (**Figure 15A**). L'extrait a manifesté une inhibition de la contraction du duodénum induite par l'ACh.

La représentation de la courbe concentration-effet a permis de déterminer l' IC_{50} de l'extrait (**Figure 16A**).

L'ajout des concentrations croissantes cumulées de l'atropine (10^{-7} ; $2 \cdot 10^{-7}$; 10^{-6} ; $2 \cdot 10^{-6}$; 10^{-5} mg/mL) ont inhibé la contraction du duodénum induite par l'ACh (1,333

mg/mL) (**Figure 15B**). La courbe concentration-effet représentée par la **figure 16B** a permis de déterminer l' IC_{50} de l'atropine.

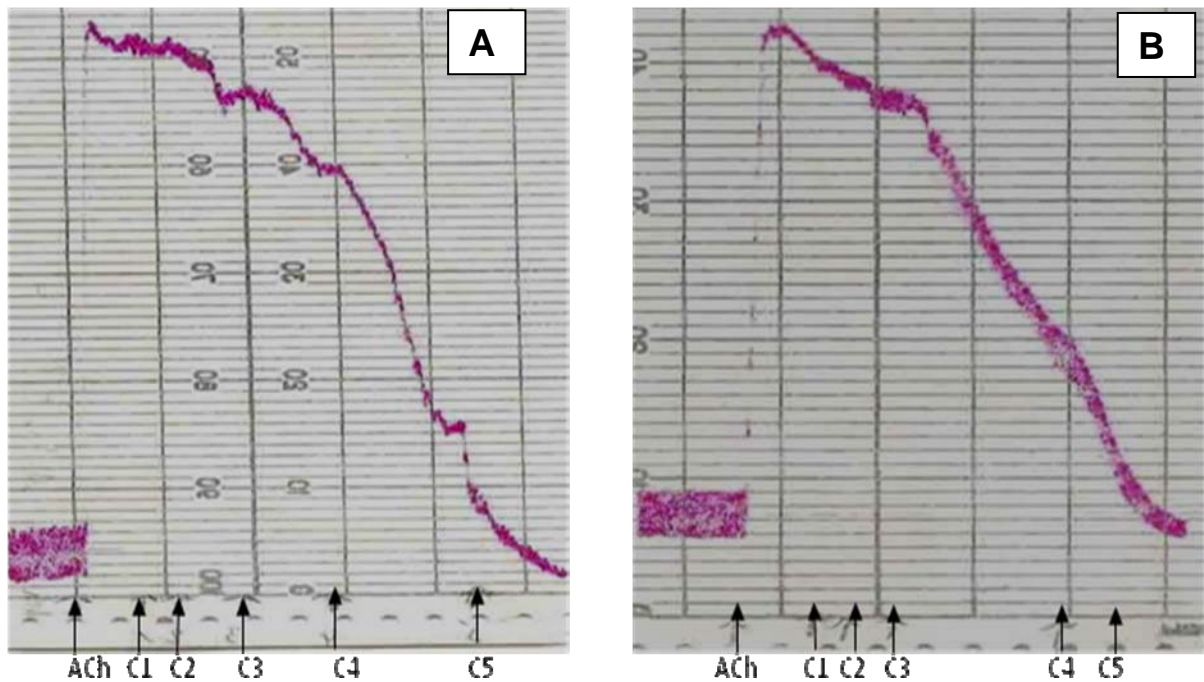


Figure 15 : Enregistrement de l'effet d'une cumulative de l'extrait (A) et de l'atropine (B) sur la contraction du duodénum induite par l'ACh (n=4). Vitesse de déroulement du papier : 0,1 mm/s.

ACh correspond à l'administration de la concentration submaximale (1,333 $\mu\text{g/mL}$) de l'ACh dans la cuve à organe isolé.

C1, C2, C3, C4 et C5 correspondent respectivement aux concentrations 10^{-2} ; $3 \cdot 10^{-2}$; 10^{-1} ; $3 \cdot 10^{-1}$ et 1 mg/mL de l'extrait dans la cuve à organe isolé (**Figure 15A**).

C1, C2, C3, C4 et C5 correspondent respectivement aux concentrations 10^{-7} ; $2 \cdot 10^{-7}$; 10^{-6} ; $2 \cdot 10^{-6}$ et 10^{-5} mg/mL de l'atropine dans la cuve à organe (**Figure 15B**).

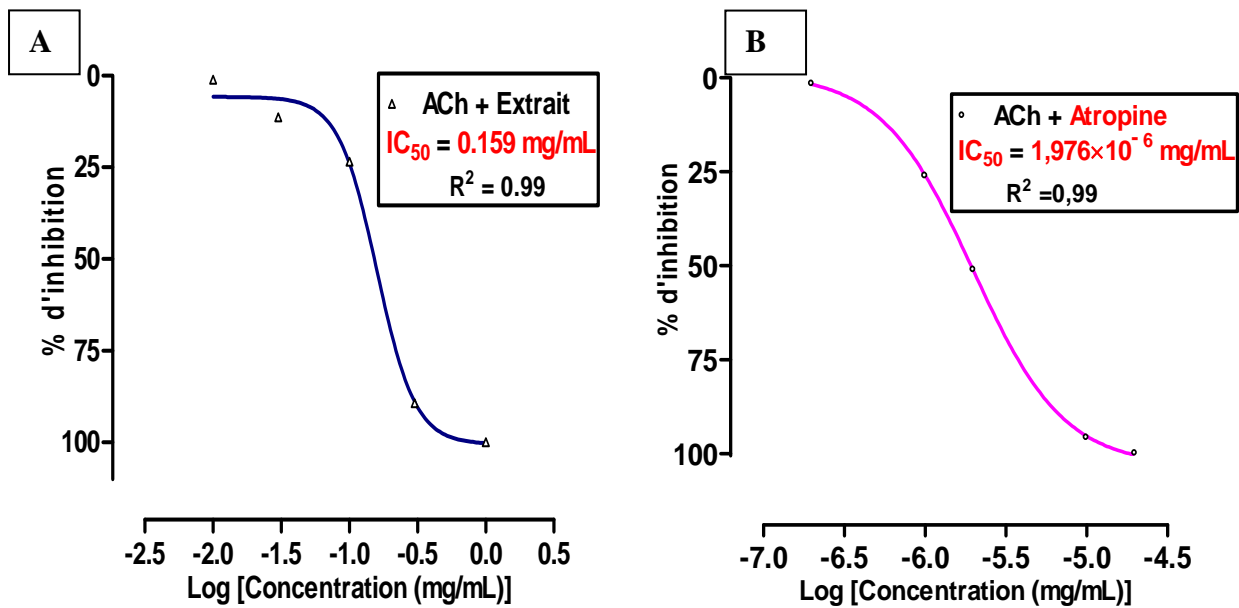
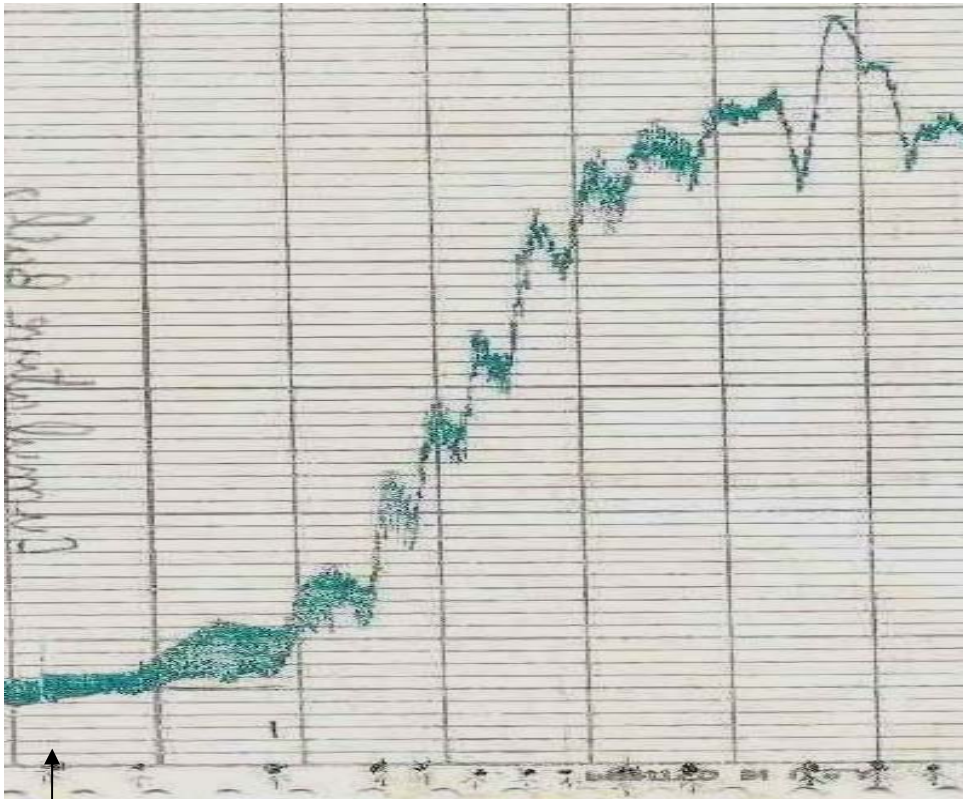


Figure 16 : Courbe concentration-effet d'une cumulative de l'extrait (A) et de l'atropine (B) sur la contraction du duodénum induite par l'ACh. (n=4).

III-2-2-3- Effet d'une cumulative du BaCl₂ sur le duodénum isolé de rat

L'ajout de concentrations croissantes cumulées du BaCl₂ dans la cuve a induit une contraction concentration-dépendante sur le duodénum isolé de rat (**Figure 17**). La courbe concentration-effet (**Figure 18**) a permis de déterminer l'EC₈₀ du BaCl₂.



BaCl₂ C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 C8 C9 C10 C11 C12 C13

Figure 17 : Enregistrement de l'effet d'une cumulative du BaCl₂ sur le duodénum isolé de rat.

C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 et C13 correspondent respectivement aux concentrations 5.10^{-3} ; 10^{-2} ; $1,5.10^{-2}$; 2.10^{-2} ; $2,5.10^{-2}$; 3.10^{-2} ; $3,5.10^{-2}$; 4.10^{-2} ; $4,5.10^{-2}$; 5.10^{-2} ; $5,5.10^{-2}$; 6.10^{-2} ; $6,5.10^{-2}$ mg/mL du BaCl₂ dans la cuve à organe isolé.

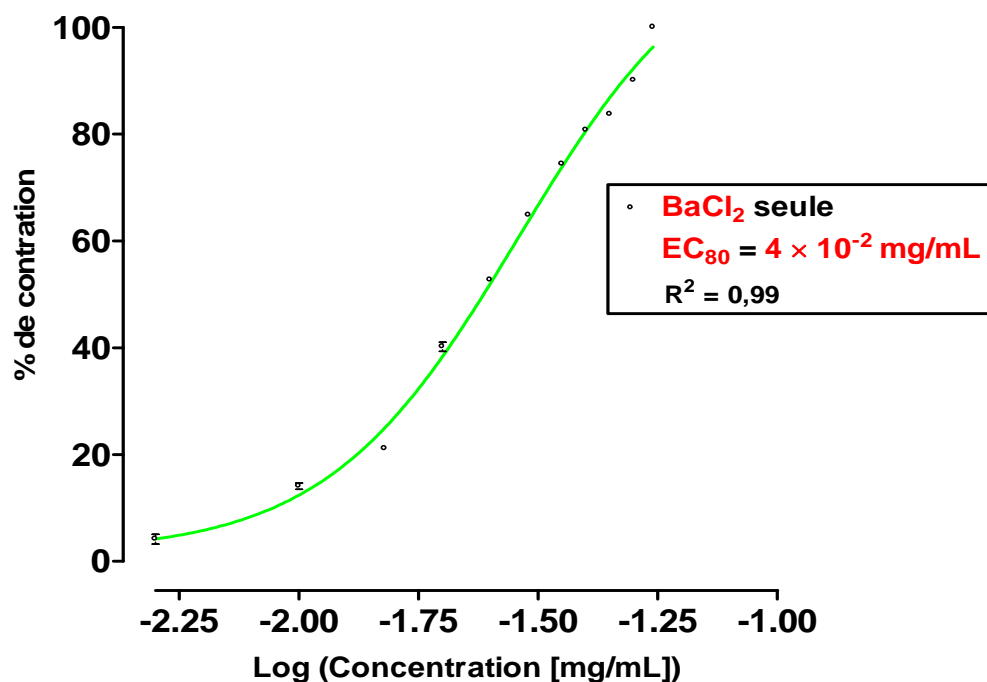


Figure 18 : Courbe concentration-effet d'une cumulative du BaCl₂ sur le duodénum isolé de rat. n=4.

III-2-2-4- Effet de l'extrait aqueux et de la papavérine sur la contraction du duodénum induite par le BaCl₂ (EC₈₀)

Pour évaluer l'effet de l'extrait sur la contraction induite par le BaCl₂ (EC₈₀), des concentrations croissantes cumulées de celui-ci (10⁻² ; 3.10⁻² ; 10⁻¹ ; 3.10⁻¹ ; 1 mg/mL), ont été ajoutées à la phase tonique de contraction de l'organe induite par le BaCl₂ dans la cuve à organe isolé (**Figure 19A**). L'extrait a induit une inhibition de la contraction du duodénum provoquée par le BaCl₂.

La représentation de la courbe concentration-effet (**Figure 20A**) a permis de déterminer l'IC₅₀ de l'extrait.

L'ajout des concentrations croissantes cumulées de la papavérine (10⁻⁶ ; 2.10⁻⁶ ; 10⁻⁵ ; 2.10⁻⁵ ; 10⁻⁴ ; 2.10⁻⁴ ; 10⁻³ ; 2.10⁻³ mg/mL) ont inhibé la contraction du duodénum induite par le BaCl₂ (EC₈₀) (**Figure 19B**). La courbe concentration-effet représentée par la **figure 20B**) a permis de déterminer la IC₅₀ de La papavérine.

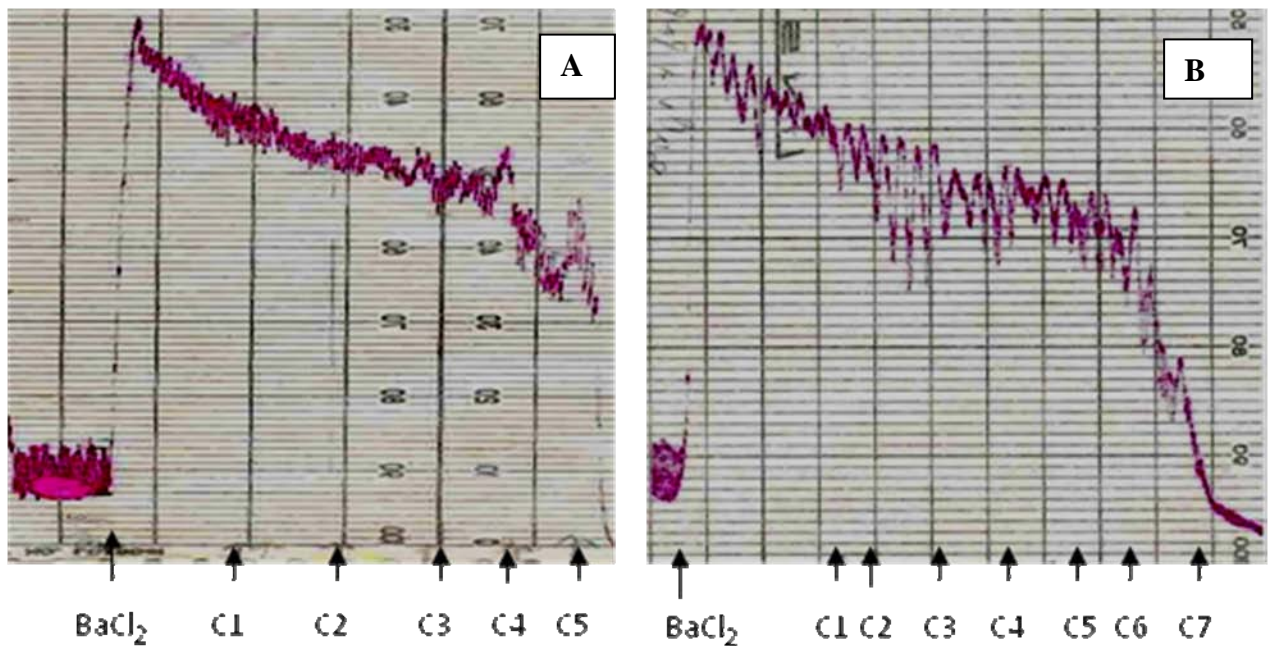


Figure 19 : **Enregistrement de l'effet d'une cumulative de l'extrait (A) et de la papavérine (B) sur la contraction du duodénum induite par le BaCl₂. (n=4).**

Vitesse de déroulement du papier : 0,1 mm/s.

BaCl₂ correspond à l'administration de l'EC₈₀ du BaCl₂ dans la cuve à organe isolé.

C1, C2, C3, C4 et C5 correspondent respectivement aux concentrations croissantes cumulées de l'extrait dans la cuve à organe isolé (**Figure 19A**).

C1, C2, C3, C4, C5, C6 et C7 correspondent respectivement aux concentrations 10⁻⁶; 2.10⁻⁶; 10⁻⁵; 2.10⁻⁵; 10⁻⁴; 2.10⁻⁴; 10⁻³ mg/mL de papavérine dans la cuve à organe isolé (**Figure 19B**).

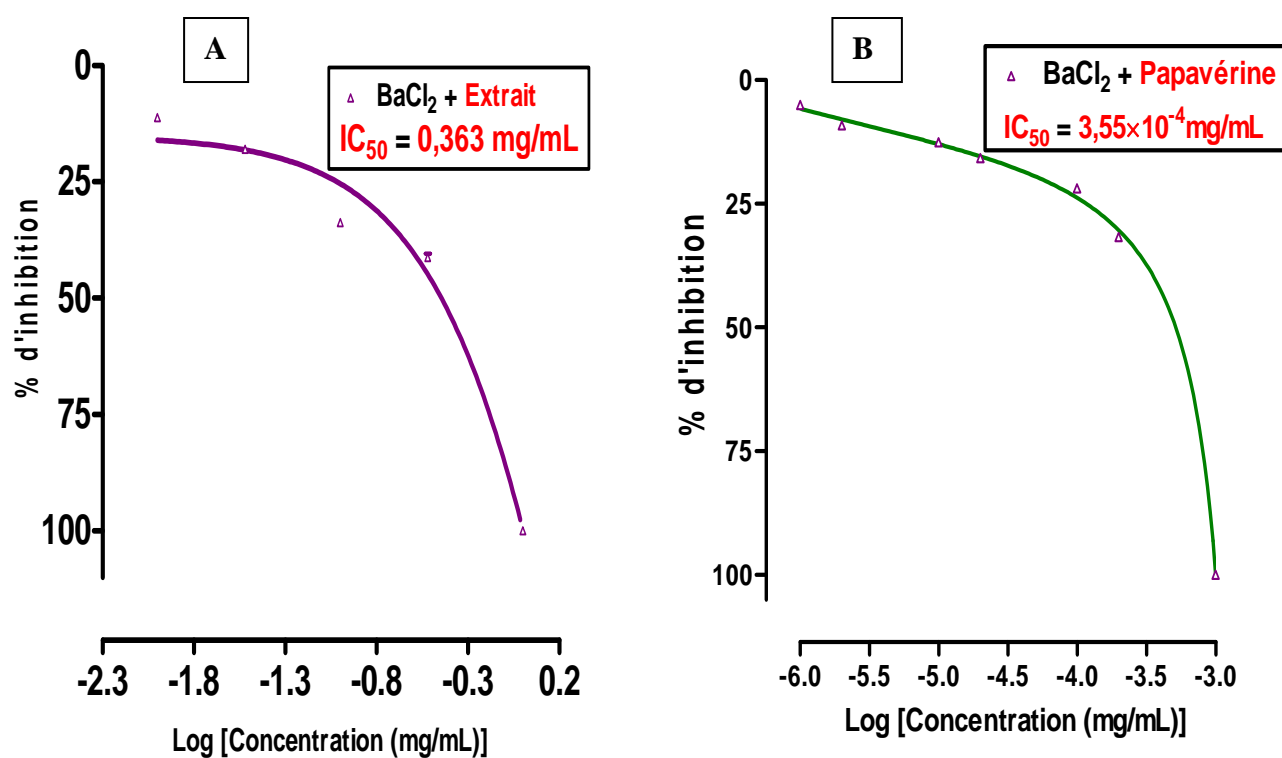


Figure 20 : Courbe concentration-effet d'une cumulative de l'extrait (A) et de la papavérine (B) sur la contraction induite par le BaCl₂. (n=4).

IV- DISCUSSION

IV-1- Limites de l'étude

Notre étude a présenté les limites suivantes :

La toxicité aiguë de l'extrait n'a pas été investiguée. **Abubakar et coll** en 2000 [1], ont estimé la DL₅₀ de l'extrait méthanolique des feuilles de *G. senegalensis* par voie intra péritonéale à 1,3 g/Kg. Le lieu et la période de récolte pouvant constituer des facteurs, il est nécessaire d'évaluer la DL₅₀ dans notre contrée.

L'effet hypotensif et antihypertenseur de l'extrait *in vivo* sur la pression artérielle n'a pas été également investiguée.

L'étude du totum ne permet pas de préciser le ou les groupes chimiques responsables des activités que nous avons observées.

IV-2- L'étude phytochimique

Le THR de la drogue végétale est inférieur à 10 donc la poudre peut être conservée pendant longtemps.

Les réactions de caractérisation effectuées sur l'extrait et l'hydrolysat aqueux des feuilles de *G. senegalensis* ont permis de mettre en évidence les groupes chimiques suivants : des tanins, des saponosides, des alcaloïdes, des stérols et triterpènes, des anthocyanes et des dérivés coumariniques.

Les travaux antérieurs menés par d'autres auteurs ont permis de confirmer les résultats obtenus. **Koumaré et coll.** en 1968 [43], ont mis en évidence la présence des saponosides, des flavonoïdes et des tanins dans les feuilles de *G. senegalensis* **Nacoulma/Ouédraogo** (1996) [57], a montré que les tiges feuillées contiendraient des tanins, des traces d'alcaloïdes, des catéchines, des saponosides stéroïdiques et

des flavonoïdes. Cependant, nous avons noté l'absence des flavonoïdes dans les feuilles de *G. senegalensis* par les tests généraux de caractérisations.

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) effectuée a permis de confirmer la présence des groupes chimiques mis en évidence par les tests généraux de caractérisation en milieu liquide ; il s'agit des saponosides, des tanins, des alcaloïdes, des stérols et triterpènes dont l'activité hypotensive de certains de leurs dérivés a été démontrée. Elle a également permis de mettre en évidence les flavonoïdes qui ont été indétectables par les tests généraux de caractérisation.

Le spot noir observé au niveau de l'extrait après révélation par le chlorure ferrique (FeCl_3) est probablement dû au mélange des deux colorations, bleue et verte, indiquant la présence possible des deux types de tanins, galliques et catéchiques.

Le chromatogramme des saponosides montre des spots de couleur brune indiquant la présence des saponosides dans les feuilles de *G. senegalensis* qui est surtout confirmée par l'indice de mousse.

L'effet antihypertenseur des saponines triterpéniques isolées de *Zygophyllum coccineum* L. [63] chez le rat anesthésié a été mis en évidence par Gibbons S [32].

Les spots de couleur orange observés au niveau de l'hydrolysat et du macéré aqueux identique à celui de la quercétine semblent confirmer la présence des flavonoïdes dans les feuilles de *G. senegalensis*.

Des travaux antérieurs ont montré la présence de la quercétine, de la quercitrine, de la rhamnétine et de la rutine dans les feuilles de *G. senegalensis* [29, 15, 50].

La quercétine a un effet vasodilatateur et un effet protecteur des vaisseaux sanguins [36]. Un effet hypotensif avec la rutine et le Kaempférol 3-O rutinoside chez le rat anesthésié a été obtenu par Ahmad M. *et coll.* en 1993 [2].

Les composés chimiques mis en évidence par le criblage phytochimique notamment les flavonoïdes, les tanins, les stérols et triterpènes, les saponosides et les alcaloïdes pourraient justifier l'utilisation traditionnelle de la plante dans le traitement de diverses maladies dont l'HTA.

IV-3- L'étude pharmacologique

IV-3-1- L'étude *in vitro* de l'effet de l'extrait aqueux sur l'aorte isolée de lapin

Dans notre étude, l'acétylcholine (ACh, 10 μ M) a été utilisée pour vérifier la présence ou l'absence de l'endothélium.

L'extrait (0,0001-10 mg/mL) a manifesté un effet vasorelaxant concentration-dépendante sur les anneaux d'aorte précontractés à la phényléphrine (1 μ M) aussi bien en présence d'endothélium qu'en absence d'endothélium avec des valeurs IC_{50} de 0,083 mg/mL et de 2,368 mg/mL respectivement.

Plus la IC_{50} est petite, meilleure est l'affinité d'un ligand pour son récepteur [45] ; ce qui suggère que l'extrait serait plus efficace en présence d'endothélium qu'en absence d'endothélium.

Ce résultat démontre que la relaxation induite par l'extrait sur les anneaux d'aorte précontractés à la Phényléphrine (1 μ M) serait médiée en partie par un mécanisme endothélium-dépendant.

Il est établi que la libération des facteurs relaxants dérivés de l'endothélium (EDRFs) par les cellules endothéliales conduisent à la relaxation des cellules musculaires lisses et jouent un rôle important dans le maintien du tonus vasculaire [54].

L'implication de l'endothélium dans le mécanisme d'action de l'effet vasorelaxant de l'extrait était investigué par l'utilisation d'un inhibiteur spécifique de la NO-synthase,

la N^w-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME, 3.10^{-4} M) et de l'indométhacine (2.10^{-6} M) qui bloque la voie de synthèse de la prostaglandine I2 (prostacycline).

Le prétraitement de l'anneau d'aorte en présence d'endothélium avec le L-NAME (3.10^{-4} M) a atténué l'effet vasorelaxant de l'extrait ($IC_{50}=0,192$ mg/mL pour L-NAME et $IC_{50}=0,083$ mg/mL pour l'anneau d'aorte en présence d'endothélium seul). L'indométhacine (2.10^{-6} M) a également perturbé l'effet vasorelaxant de l'extrait ($IC_{50}=0,272$ mg/mL).

Ces observations sur ce modèle suggèrent l'implication probable du NO d'origine endothéliale et de la prostacycline dans l'effet vasorelaxant de l'extrait.

De nombreuses études ont rapporté que les flavonoïdes (polyphénols) du vin rouge étaient douées de propriétés relaxantes endothélium-dépendant sur les vaisseaux isolés de plusieurs espèces par l'intermédiaire du monoxyde d'azote (NO) libéré par l'endothélium [19, 4, 70].

Des études menées par **Kim et coll.**, en 1999 [41], ont montré qu'un glycoside triterpénique isolé du *Panax ginseng* induisait une relaxation endothélium-dépendant de l'anneau d'aorte isolé de lapin précontracté à la Phényléphrine via le NO.

La présence de ces composés dans l'extrait pourrait justifier cette propriété vasorelaxante endothélium-dépendant.

Dans notre étude, la contraction des anneaux d'aorte a été induite par la phényléphrine. Cette réponse contractile est dépendante de la libération du calcium intracellulaire et de l'influx de l'ion calcium du milieu extracellulaire [33, 47, 27].

La relaxation induite par l'extrait en absence d'endothélium laisse suggérer qu'il a un effet direct sur les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) aux fortes concentrations. Cet effet vasorelaxant observé en absence d'endothélium peut être attribué à une inhibition de la mobilisation du calcium par la CMLV.

L'extrait pourrait contenir des principes chimiques susceptibles d'inhiber la mobilisation du calcium induisant ainsi la relaxation.

D'autres mécanismes peuvent conduire à l'activité vasorelaxante de l'extrait par ouverture des canaux potassiques ou par blocage des canaux calciques voltage-dépendants.

IV-3-2- L'étude *in vitro* d'interaction sur le muscle lisse intestinal (duodénum isolé de rat)

In vitro sur le duodénum isolé de rat, la contraction de cet organe a été induite par l'acétylcholine (ACh, DSM) ou par la solution de BaCl₂ (EC₈₀). Ces deux agents induisent la contraction du muscle lisse intestinal par la mobilisation de calcium du réticulum sarcoplasmique ou du milieu extracellulaire.

L'ACh se fixe et active les récepteurs muscariniques (M3) localisés à la membrane des cellules musculaires lisses. La transduction du signal est réalisée par une stimulation de la petite protéine Gp puis de la phospholipase C qui hydrolyse le phosphatidyl inositol en diacylglycérol (DAG) et en inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃). L'IP₃ provoque une mobilisation de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique induisant ainsi la contraction. L'ACh à la concentration de 1,333 µg/mL a induit une contraction du duodénum isolé de rat. Cette réponse contractile a été inhibée en présence de concentrations croissantes cumulées de l'extrait de manière concentration-dépendante. L'effet de l'extrait sur la contraction induite par l'ACh est similaire à celui de l'atropine qui est un spasmolytique neurotrope.

Ce résultat suggère un antagonisme de l'extrait qui peut être direct sur les récepteurs muscariniques de l'ACh, ou fonctionnel par inhibition de la mobilisation du calcium.

Le BaCl₂ induit une dépolarisation de la membrane cellulaire. L'activation des canaux calciques voltage-dépendants (CCVDs) provoque un influx calcique conduisant à la contraction musculaire. Le BaCl₂ à la concentration de 4.10⁻² mg/mL (EC₈₀) a induit une contraction du duodénum isolé de rat. Cette réponse contractile a été inhibée en présence de concentrations croissantes cumulées de l'extrait. Cet effet inhibiteur de l'extrait de la plante sur la contraction induite par le BaCl₂ est également concentration dépendante.

L'effet de l'extrait sur la contraction induite par le BaCl₂ est similaire à celui de la papavérine qui est un spasmolytique musculotrope. La papavérine inhibe directement l'influx du calcium en bloquant les canaux calciques voltage-dépendants [37]. Ce résultat obtenu évoque une inhibition des canaux calciques voltages dépendant par des principes chimiques présents dans l'extrait.

La papavérine augmente également le taux d'AMPc à travers l'inhibition de la phosphodiesterase. L'extrait développe ainsi un effet spasmolytique musculotrope.

A horizontal scroll graphic with a light beige background and a dark grey outline. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges showing a slight curve. The word "CONCLUSION" is written in the center of the scroll in a bold, black, serif font.

CONCLUSION

CONCLUSION

A l'issu de notre étude, il ressort que le screening phytochimique de l'extrait aqueux des feuilles de *Guiera senegalensis* a révélé la présence de tanins, de flavonoïdes, de saponosides, de glycosides stéroïdiques ou terpéniques, d'anthocyanes, d'alcaloïdes et de dérivés coumariniques.

Certains de ces métabolites secondaires seraient responsables de l'activité vasorelaxante et spasmolytique observée dans notre étude.

In vitro, l'extrait a manifesté un effet vasorelaxant sur l'anneau d'aorte isolé de lapin précontracté par la phényléphrine en présence et en absence d'endothélium ($IC_{50}=0,083$ mg/mL et $2,368$ mg/mL, respectivement). L'investigation du système de relaxation endothélium-dépendant avec le L-NAME (N^W -nitro-L-arginine-methyl-ester) un inhibiteur spécifique de la NO synthase d'une part et d'autre part avec l'indométhacine qui bloque la voie de synthèse de la prostacycline a permis de faire une approche explicative du mécanisme d'action vasorelaxante endothélium-dépendant. L'effet vasorelaxant de l'extrait pourrait s'expliquer par un mécanisme endothélium-dépendant via la libération des facteurs relaxants dérivés de l'endothélium principalement le NO et la prostacycline et par un mécanisme endothélium-indépendant probablement à travers une inhibition de la mobilisation du calcium intracellulaire.

Par ailleurs, l'étude *in vitro* sur le duodénum isolé de rat a montré une inhibition des contractions induites par l'acétylcholine et le chlorure de baryum. L'extrait serait doué d'effet spasmolytique.

Les propriétés vasorelaxantes observées sur l'aorte pourraient expliquer l'utilisation de cette plante dans le traitement de l'HTA.

Des études complémentaires *in vivo* et *in vitro* doivent être menées afin d'apporter suffisamment des preuves scientifiques quant à l'efficacité thérapeutique attribuée à cette plante dans le traitement de l'HTA.



SUGGESTIONS

SUGGESTIONS

De cette étude, nous suggérons les études complémentaires suivantes :

Au plan pharmacologique, il serait nécessaire :

- De tester *in vivo* l'effet antihypertenseur de l'extrait aqueux de la plante sur des animaux conscients et spontanément hypertendus à moyen et à long terme.
- De compléter l'étude *in vitro* sur l'aorte de rat afin de mieux expliquer le mécanisme d'action vasorelaxante de la plante.
- D'étudier la toxicité aiguë et chronique du macéré aqueux des feuilles de la plante.
- D'étudier les propriétés diurétiques de la plante.

Au plan chimique, il serait nécessaire :

- D'isoler le ou les principe (s) actif (s) responsables de l'activité anti-hypertensive attribuée à cette plante.

A light beige scroll graphic with a dark grey outline. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges curled. The word "REFERENCES" is written in a bold, black, serif font in the center of the unrolled portion.

REFERENCES

REFERENCES

1. **Abubakar M.S., Sule M.I., Pateh U.U., Abdurahman E.M., Haruna A.K., and Jahun B.M.** *In vitro* snake venom detoxifying action of the leaf extract of *Guiera senegalensis*. Journal of Ethnopharmacology 2000;69(3):253-257.
2. **Ahmad M., Gilani A.U.H., Aftab K. and Ahmad V.U.** Effect of kaempferol 3-o rutinoides on rat blood pressure. Phytother. Res 1993;7:314-316.
3. **Ancolio C. & coll.** Antimalarial activity of extracts and alkaloïds isolated from six plants used in traditional medicine in Mali and Sao Tome. Phytothérapie Res 2002;16:646-649.
4. **Andriambeloson E., Kleschyov A.L., Muller B., Beretz A., Stoclet J.C., Andriantsitohaina R.** Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. British Journal of Pharmacology 1997 ;120 :1053-1058.
5. **Barrie J. & coll.** Le pharmacien et la sémiologie –pathologie médicale. Paris: Edition marketing 1987 ;288p.
6. **Bassene E., Mahamat B., Lo M., Boye C.S.B. et Faye B.** Comparaison de l'activité antibactérienne de trois *Combretaceae* : *Combretum micranthum*, *Guiera senegalensis* et *Terminalia avicemoides*. Fitoterapia 1995 ;66 :86-87.
7. **Berhaut J.** Flore illustrée du Sénégal. Gouvernement du Senegal 1974 ;2 : 323-409.
8. **Bertrand E.** Hypertension artérielle, problème de santé publique en Afrique noire. Bull Soc Patho Exot 1993 ;75 :327-331.
9. **Bertrand E.** Hypertension artérielle des populations originaires d'Afrique Noire. Ed pradel. initiative santé 1995.

10. **Bicaba L.C.** Etude de la prescription des médicaments pour la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte au service de cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo. Thèse Pharm No 112, UFR/SDS, Université de Ouagadougou. 2006;77p.
11. **Bolton T.B.** Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979;59:606-718.
12. **Bouchet N., Barrier L. et Fauconneau B.** Radical scavenging activity and antioxidant properties of tannins from *Guiera senegalensis* (Combretaceae). *Phytotherapy Research* 1998;12:159-162.
13. **Bouchet N., Levesque J., Pousset J.L.** HPLC isolation, identification and quantification of tannins from *Guiera senegalensis*. *Phytochemical Analysis* 2000; 11(1):52-56.
14. **Boulanger C.M., Vanhoutte P.M.** Vasomotricité d'origine endothéliale. Rôle des protéines G. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1997 ;9 :22-30.
15. **Bucar F., Resch M., Bauer R., Burits M., Knauder E. & Schubert-Zsilavec M.** 5-Methylflavasperone and rhamnétin from *Guiera senegalensis* and their antioxidative and 5- lipoxygenase inhibitory activity. *Pharmazie* 1998;53(12):875-878.
16. **Caratini R.** Bordas encyclopédie. Paris: medicine 1974 ;(1) :176p.
17. **.Chalmers C.J., Mac Mahon S., Mancina G., Whitworth J.** World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 1999;17:151-183.
18. **Chapman R.A., Tunstall J.** The calcium paradox of the heart. *Prog. Biophys Mol Biol* 1987;50:67-96.

19. **Cishek M.B., Galloway M.T., Karin M., German J.B., Kappagoda C.T.** Effect of red wine on endothelium-dependent relaxation in rabbits. *Clinical Sciences* 1997;93:507-511.
20. **Ciulei I.** Pratical Manuals on industrial utilization of chemical and Aromatic Plants. Methodology for analysis of vegetable Drugs. Ed., Ministry of Chemical Industry, Bucharest 1982;67p.
21. **Coeh-Akue E., Damorou F., Tcha-Gnao A. & Soussou B.** Evolution et implications socio-économiques de l'HTA chez le togolais. In : Programme & Résumés des VIII^{ème} journées scientifiques de l'Université du Benin, Lomé. 1998 ; 130p.
22. **Cohen A.** Cardiologie et pathologie vasculaire. Paris. Esterm/Med-Line 1991;830p.
23. **Colot M.** Notions techniques de pharmacologie générale. : Masson et Cie Editeurs, Paris-IV 1972 ; 137p.
24. **Cronquist A.** The evolution and classification of flowering plants. Second edition NYBG. 1988;555p.
25. **De Mey J.G., Vanhoutte P.M.** Heterogenous behaviour of the canine arteria and venous wall: importance of the endothelium. *Circ Res* 1982;51:439-447.
26. **Diouf A. & coll.** Toxicological study of *Guiera senegalensis* Lam (*Combretaceae*). *Dakar Med.* 2000;45(1):89-94.
27. **Eckert R.E., Karsten A.J., Utz J., Ziegler M.** Regulation of renal artery smooth muscle tone by α_1 -adrenoceptors : role of voltage-gated calcium channels and intracellular calcium stores. *Urological Research* 2000;28:122-127.
28. **ENDA.** Plante no 16 *Guiera senegalensis*. ENDA santé Dakar. 1993.

29. **Ficarra R. & coll.** Isolation and characterization of *Guiera senegalensis* J.F. Gmel. Active principles. Boll Chim Farma 1997;136(5):454-459.
30. **Furchgott R.F., Vanhoutte P.M.** Endothelium-derived relaxing and contracting factors. Faseb J. 1989;3:2007-2018.
31. **Furchgott R.F., Zawadzki J.V.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;299:373-376.
32. **Gibbons S.** Antihypertension effect of an aqueous extract of *Zygodium coccineum* L. in rats. Phytother. Res 2001;15:452-455.
33. **Graham R.M., Perez D.M., Hwa J., Piascik M.T.** α_1 -Adrenergic receptor subtypes. Molecular structure, function, and signalling. Circulation Research 1996 ; 78 :737-749.
34. **Gross F., Pisa Z., Strasser T., Zanchetti A.** Prise en charge de l'hypertension artérielle: Guide pratique à l'usage de médecins et du personnel paramédical. Genève, Organisation Mondiale de la Santé 1986 ;628 :71p.
35. **Guedon J., Kemouchs., Bouix C.** L'hypertension artérielle. Scienc. Méd. 1983;247:12-19.
36. **Ibarra M. & coll.** Effects of the flavonoïd quercetin and its methylated metabolite isorhamnetin in isolated arteries from spontaneously hypertensive rats. Planta Medica 2003;69(11):995-1000.
37. **Iguchi M., Nakajima T., Hisada T., Sugimoto T., Kurachi Y.** On the mechanism of papaverine inhibition of the voltage-dependent Ca^{2+} current in isolated smooth muscle cells from the guinea pig trachea. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 263:194-200.
38. **Jouad H., Lacaille-Dubois M.A., Lyoussi B. and Eddouks M.** Effects of the flavonoïdes extracted from *Spergulia purpurea* Pers. On arterial blood pressure and

renal function in normal and hypertensive rats. Journal of ethnopharmacology 2001 ; 76 :159-163.

39. Kamanyi A., Dongmo A.B., Bopelet M. Etude des propriétés hypotensives de l'extrait aqueux et des saponines totales des feuilles de *Musanga cecropioides* (*Cecropiaceae*) chez le rat. Rev. Méd. Pharm. Afr 1995 ;9 :107-113.

40. Kernbaum S. Dictionnaire de médecine. 7e édition. Paris: Flammarion. 2001 ;1035p.

41. Kim N.D., Kang S.Y., Park J.H., Schini-Kerth V.B. Ginsenoside Rg3 mediates endothelium-dependent relation in response to ginsenosides in rats aorta: role of K⁺ channels. European Journal of Pharmacology 1999;367:41-49.

42. Kjeldsen S.E., Sleight P., Radcliffe J., Guiseppe M., Opsedale S.G. 1999 WHO/ISH Hypertension Guidelines-Highlights & ESH update. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. 2001 ;2 N°9.

43. Koumaré M., Cros J., Pitet G. Recherches sur les constituants chimiques de *Guiera senegalensis*. Plantes Médicinales et Phytothérapie 1968 ;2 :204-209.

44. Lamien C.L. Etude de l'activité antivirale d'extraits de galles de *Guiera senegalensis* .F. Gmel. (*Combretaceae*), pour leurs exploitations dans le traitement de la variole aviaire. Thèse unique es sciences biologiques appliquées, Université de Ouagadougou. 2005 ;172p.

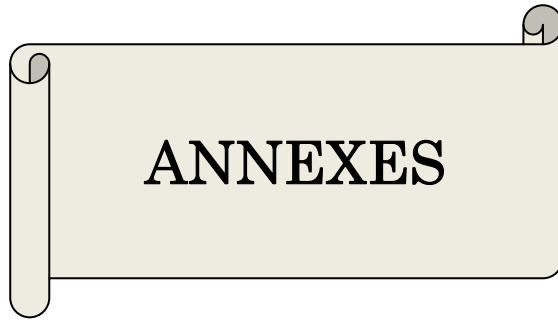
45. Landry Y., Gies J.P. Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique. Cours et exercices. Dunod, Paris 2003;697p.

46. Letonturier P. Les facteurs de risque cardiovasculaires, des coupables de plus en plus dénoncés. Presse Médicale 2006;35:259

47. **Liu S.J., Kennedy R.H.** α_1 -Adrenergic activation of L-type Ca current in rat ventricular myocytes: perforated patch-clamp recordings. *American Journal of Physiology* 1998;274:H2203-H2207.
48. **Lüscher T.F., Vanhoutte P.M.** The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton: CRC Press 1990.
49. **Mahmood N. & coll.** Inhibition of HIV infection by caffeoylquinique acid derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 1993;4:235-240.
50. **Males Z., Medic-Saric M. & Bucar F.** Flavonoïds of *Guiera senegalensis* J.F. Gmel. Thin-layer chromatography and numerical methods. *Croatica Chemica Acta* 1998;71(1):69-79.
51. **Mallion J.M., Zannad F.** Recommandations de l'ESH-ESC 2003 pour la prise en charge de l'HTA médecine générale. 2004; consulté le 16 Mai 2007 à l'IRD [http://www. Sfhta.org](http://www.Sfhta.org).
52. **Marin J.** Mechanisms involved in the increased vascular resistance in hypertension. *J Auton Pharmacol* 1993;13:127-176.
53. **Mokhobo K.** Life style and disease. Aspects of hypertension among blacks. *South African Médical Journal*. 1982;61:929-930.
54. **Moncada S., Higgs E.A.** The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;29:2002-2012.
55. **Muna W.** L'hypertension: Un fléau pour le 21ème siècle en Afrique Sub-saharienne. Quelles actions sont nécessaires? *Méd d'Afrique Noire* 1999;46 lettre à l'éditeur.
56. **Murad F., Arnold W.P., Mittel C.K. et Braughler J.M.** Properties and regulation of guanylate-cyclase and some proposed junctions for cyclic GMP. *Adv. Cyclic Nucleotides Res.* 1979;11:175-204.

- 57. Nacoulma/ Ouédraogo O.G.** Plantes médicinales et Pratiques médicales Traditionnelles au Burkina Faso: Cas du plateau central Tome I et II. Thèse de Doct. d'Etat ès Sciences Naturelles, Université de Ouagadougou. 1996; 242p et 285p.
- 58. Niakara A., Fournet F., Gary J., Harang M., Nébié L.V.A., Salem G.** Hypertension, urbanization, social and spatial disparities : a cross-sectional population-based survey in a West African urban environment (Ouagadougou, Burkina Faso)°. The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2007 ;101 :1136-1142.
- 59. Niakara A., Ouédraogo N., Auregan G.** Le Burkina Faso: Une multitude d'urgence de santé publique. Med Trop 1998;58:235-239.
- 60. Organisation Mondiale de la Santé.** La lutte contre l'hypertension. Rapport d'un comité OMS d'experts. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996 (OMS, Série de Rapports techniques, No 862).
- 61. . Organisation Mondiale de la Santé.** Médecine traditionnelle: Rapport du secrétariat. Conseil exécutif. Cent onzième session. Point 5.7 de l'ordre du jour provisoire. EB111/9 du 12 décembre 2002.
- 62. Owen M.P.et Bevan J.A.** Acetylcholine induced endothelial dependent vasodilatation increases as the artery diameter decreases in rabbit ear. Experientia 1985;41:1057-1058.
- 63. Pollsmann K., Gagel S., Elgamal M.H., Shakerk H., Seifer K.** Triterpenoïd saponins from the roots of *Zygophyllum* species. Phytochemistry 1997;44:485-489.
- 64. Pousset J.L.** Plantes médicinales africaines: Utilisations pratiques. Paris: Ellipses-ACCT. 1989.
- 65. Ruillère. R.** Abrégés de cardiologie, 4ème édition Masson 1987.

66. **Sanogo R., Crisafi G., Germano M.P., De Pasquale R., Bisignagno G.** Evaluation of Malian traditional medicines: screening for antimicrobial activity. *Phytotherapy Research* 1998a;12:S154-S156.
67. **Sanogo R., De Pasquale R. Germano M.P.** The antitussive activity of *Guiera senegalensis* J.F. Gmel (*Combretaceae*). *Phytotherapy Research* 1998b;12:132-134.
68. **Sawadogo P.** HTA et santé publique au Burkina Faso: réalité, coûts et perspectives à propos de 200 cas. Thèse Médecine Dakar, 1986:86p.
69. **Sermé L.** Etude de l'action de l'extrait aqueux des feuilles de *Odontonema strictum* (*Acanthaceae*) sur la pression artérielle du rat wistar. Thèse Pharm N°735, UFR/SDS, Université de Ouagadougou. 2001;93p.
70. **Stoclet J.C., Kleschyov A., Andriambelason E., Diebolt M., Andriantsitohaina R.** Endothelial NO release caused by red wine polyphenols. *Journal of Physiology and Pharmacology* 1999;50:535-540.
71. **Tougma S.j-B.** Les complications cardiaques de l'hypertension artérielle de l'adulte au CHNSS: à propos de 293 cas. Thèse de Doctorat en Médecine N°805, UFR/SDS, Université de Ouagadougou. 2002;73p.
72. **Van Breemen C., Saida K.** Cellular mechanisms regulating $[Ca^{2+}]$ in smooth muscle *Annu Rev physiol* 1989;51:315-329.
73. **Vanhoutte P.M., Katusic Z.S.** Endothelium-derived contracting factor: endothelin and/or superoxide anion. *Trends Pharmacol Sci* 1988;9:229-230.



ANNEXES

ANNEXES

1- Solution de tyrode (composition pour un litre)

NaCl		8g
KCl		0,2g
CaCl ₂		0,2g
MgCl ₂		0,01g
NaH ₂ PO ₄ (monophosphate de Na)		0,05g
NaHCO ₃ (bicarbonate de Na)		1g
Glucose		1g
Eau distillée	qsp	1L

2- Solution de Krebs (composition pour un litre)

NaCl		6,9g
KCl		0,35g
CaCl ₂		0,28g
MgSO ₄ , 7H ₂ O		0,29g
KH ₂ PO ₄		0,16g
Glucose		2g
NaHCO ₃		2,1g
CaCl ₂		0,28g
H ₂ O distillée	qsp	1L

SERMENT DE GALIEN

" Je jure en présence des maîtres de l'UFR, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque."