

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

Union - Discipline - Travail

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



U.F.R. BIOSCIENCES
*Laboratoire de Physiologie Animale
et de Psychophysiologie*

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de :

DOCTEUR 3^{ème} CYCLE

Spécialité: Physiologie Animale

par

MOUSTAPHA GRÉMA

**EFFETS PHARMACOLOGIQUES DU VENIN
D'UN VIPÉRIDÉ (*Bitis arietans*) ET D'UNE PLANTE
ANTIVENIMEUSE UTILISÉE EN PHARMACOPÉE
AFRICAINNE (*Annona senegalensis*) SUR QUELQUES
PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES DE VERTÉBRÉS**

Soutenue à Abidjan le lundi 30 novembre 1998 devant le jury composé de :

Président :	M. OFFOUMOU ATTÉ Michel	<i>Professeur à l'U.F.R. Biosciences de l'Université de Cocody</i>
Examineurs :	M. KONE PENAHOURÉ Pascal	<i>Maître de Conférences à l'U.F.R. Biosciences de l'Université de Cocody, Directeur de thèse</i>
	M. GUEDÉ GUINA Frédéric	<i>Professeur à l'U.F.R. Biosciences de l'Université de Cocody</i>
Invité :	M. HURPY Richard	<i>Professeur à l'U.F.R. Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody</i>

N° d'ordre: 296/98

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été réalisé au laboratoire de Physiologie Animale et de Psychophysiologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) de Biosciences de l'Université de Cocody-Abidjan, sous la direction scientifique du Professeur KONE PENAHOURE Pascal.

22 B.P. 582 ABIDJAN 22

DÉDICACE

Je dédie ce travail:

À mon père **Moustapha GRÉMA** et à ma mère **Sadjia Amsa Elhadji BOUCAR**.

Je ne vous remercierai jamais assez pour m'avoir donné le souffle de la vie et pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation.

Recevez, chers parents, à travers ce travail, toute mon affection filiale et mon éternelle reconnaissance;

À ma très chère **Saoua ZOUBAÏROU**. Je sais combien tu as attendu ce moment et toutes les souffrances que tu as endurées pendant cette très longue séparation. J'ai toujours bénéficié de ton soutien sans faille en toutes circonstances et de ton indéfectible affection. Que ce travail soit le gage de notre union pour la vie;

À ma soeur **Mariama BOUCARI BAKO** et à mon frère **Boucari Bindoumi BIRI KASSOUM**. Vous m'avez soutenu à tout moment et vous avez porté une attention toute particulière à mon travail. Ce travail est le votre. Merci pour tout;

À mes frères et soeurs, pour la cohésion familiale que nous avons parfaitement entretenue;

À mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux et nièces pour le soutien que vous m'avez toujours apporté;

À la famille **BIRI KASSOUM**;

À la famille du Docteur **AMSAGANA Maïna Boucar**.
Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi;

À la famille de **Elhadji Malam Ibrahim**;

À la famille Zoubairou LAWAN. Merci pour la confiance et l'honneur que vous me faites;

À la mémoire de feu Maï Hassan BOUCAR. Sincères regrets;

À mes amis, MALLAM GARBA Maman, OUSMANE Mamoudou, Saley ABDOU, MAÏ MOUSSA Katiella Abdou, ADJÏ LAFÏA Goni, Assoumana MALAM JSSA, Alagano DONDJÏ, TIDJANI JSSAGANA Chétima, Jbrahim MADJÏ, MALAM CHEFFOU Ligari, CHEÏMA Digadji, BELLO Djibir. Soyez assurés de mon amitié;

Au peuple du NIGER, pour les sacrifices consentis pour ma formation;

Au peuple de COTE D'IVOIRE, pour son hospitalité.

REMERCIEMENTS

Beaucoup de personnes, à divers niveaux, ont contribué, à la réalisation du document que vous avez entre les mains. Je m'en vais remercier ces personnes. Je prie celles dont j'aurai omis les noms de bien vouloir m'en excuser.

Le professeur **KONE PENABOURÉ Pascal**, à qui je dois l'essentiel de ma formation en troisième cycle. Vous m'avez fait profiter de votre expérience et de votre rigueur dans l'observation scientifique. Ce travail est le fruit de vos conseils avisés et de vos immenses qualités humaines. À chaque fois qu'un problème de tout ordre s'était posé à moi, vous avez su le résoudre, de manière spontanée. Je ne sais quels mots utiliser pour vous exprimer, à sa juste valeur, ma reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Cher Maître, veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude et de mon entière fidélité;

Le Professeur **OUFOUMOU ATTÉ Michel**, en acceptant de présider le Jury de ce travail, je ne suis que comblé. Vos immenses connaissances scientifiques et la manière très aisée de les transmettre à vos élèves m'ont toujours impressionné. Vous avez contribué de façon très concrète et décisive à la finalisation de ce document, par vos critiques et vos conseils toujours pertinents. Je n'oublierai pas aussi la bienveillante attention dont vous m'avez toujours entouré.

Veuillez accepter l'expression de mes sincères remerciements et de mon attachement;

Le Professeur **AKA KADJO Justin**, Directeur du Laboratoire de Physiologie Animale et de Psychophysiologie. J'ai eu la chance d'être dans votre Laboratoire. Vous m'avez toujours réservé un accueil attentionné et spontané chaque fois que j'ai eu recours à votre compétence et à vos conseils. Vos conseils et suggestions pertinents ont contribué à améliorer la qualité de ce document.

Veuillez croire à l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde gratitude;

Le Professeur **GUEDE GUINA** Frédéric. Nous avons eu la chance de bénéficier de vos immenses connaissances scientifiques à travers vos enseignements. Je suis heureux, une fois de plus, de pouvoir bénéficier de vos précieux conseils et de votre expérience dense de chercheur, en tant que membre de mon Jury.

Veillez trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect;

Le professeur **BURRY** Richard. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon Jury. Je souhaite saisir cette occasion pour bénéficier de vos pertinentes suggestions et de vos précieux conseils.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect;

Le Professeur **ESILE ESOUAN** Etienne, Directeur de l'**URES** de Daloa. Malgré le "sevrage" de ces derniers temps, vos conseils avertis, vos exhortations et votre disponibilité m'ont toujours encouragé. Je vous suis très reconnaissant pour la part active que vous avez prise dans ma formation.

Veillez trouver l'expression de ma profonde gratitude et de mon admiration.

Le Professeur **SERY BIALLI** Victor, Vice-président de l'Université de Cocody. Malgré vos occupations, nous avons eu la chance de bénéficier de vos immenses connaissances scientifiques et de vos précieux conseils. Je vous exprime ma reconnaissance pour la bienveillante attention que vous m'avez toujours témoignée.

Les Professeurs **TANO YAO** Sorges, Doyen de l'**UR** Biosciences; **BENJÉ** Tanon; **FOUA BI X**; **KOUASSI N'guessan**; **TRAORE** Dossahoua; merci pour l'attention que vous m'avez toujours portée.

Les Docteurs **TAKO N.** Antoine; **CAMARA P.** Antoine; **TRAORE** Aristide; **ABO J.-C.**; Mme **ALI** Thérèse; **DATTE V.** Jacques; **KOUAME G.** Koffi; **AMOIKON** Kouakou; **TRAORE** Flavien; **COULIBALY** Kati S.; **KOUA** Hervé; **BA** Abdoulaye; **GLIN** Léon; **N'DOUBA** Valentin;

KOUASSY Philippe; ASSY Besskon D.;
N'GORAN Eliezer; TOKRO G. Patrice; YAPJ
Ahoua; DAS Kouhete.

J'ai eu un réel plaisir de vous côtoyer et de travailler dans vos sillages. Merci pour vos précieux conseils et toutes les marques de sympathie et d'attention dont j'ai fait l'objet. Je garderai un bon souvenir de mon séjour parmi vous.

Les Professeurs **ALZOUMA Inezdane;**
MAMANE Saadou; les Docteurs **Souleymane KANE** et
AG ARYA Moussa de l'Université **ABDOU**
MOUMOUNI de Niamey. Merci pour tout ce que vous avez fait
pour moi.

Mes collègues en thèse: **ADOU Kobenan**
KOUAKOU Koffi; SOUZA Alain; Mme ATTA
Kassi Y.; OUATTARA Fatou S.; DOUJ Odile;
ZANNOU T. Viviane; MOSAMED Fadel;
BIVGOU Francis et les étudiants en DEA de Physiologie
Animale, **BANTSJELE Guy Bernard;** **BOPASSA**
Jean Chrisostome et **KAMAYA Kevin.** Beaucoup de courage,
bonne chance et que Dieu nous aide.

Les techniciens du Laboratoire de Physiologie Animale,
OULAJ BA Jean; GNENEGBE Grogbale;
KOUAKOU K. Edouard; AKA Théodule et
DIADAN Remi. Merci pour la collaboration exemplaire que nous
avons entretenue.

Mme **BOGUJE Delphine** et Mme **AKE Juliette.** Vous
avez été très attentionnée à mon égard. Je vous prie de croire à mon amitié
et à ma reconnaissance.

Ma famille de Bokosso, **Nassirou MALAM ISSA;**
Moussa SAMBALI; BARMOU BATOURE
Mahaman Bohari; DAN GAGARE Ballarou; Ali
OUSSEINI; Mme NASSIROU Salima
ARZKA; BAWA Mariama et Mme **AMADOU**

Sadjara **ABASS**. Merci pour l'ambiance de famille dans laquelle nous avons vécu et pour tous vos soutiens, aides et encouragements.

Les familles **MALLAS KJARI** Kimé; **LJMAN** Tinguiri et **MOSAMED** Abdoulaye. Merci pour la chaleur familiale et pour vos aides et encouragements.

Mes frères et amis, **SOUMANA** Madjou; **Adam** **MÉLÉ**; **Jbrah Elhadji** **ALY**; **MOMOUINI** Mamane Sakhirou; **MALAM** **BAWA**; **Aboucar** **NOUFOU**; **Dr MAJ** **OUMARA** **ZARA**; **SAMADOU** **BOULAMA** Tcherno; **OUSMANE** Adamou; **Abdou** **JBRASSIM**; **Jbrahim** **CSÉRIF**; **Colonel** **SOULEY** **Aboubacar**; **Mme** **NJANDOU** **Fatchima** **Mayaki**; **KINDO** **Aïssata**; **KOUKA** **Aïchatou**; **ZANNOU** **TCHOKO** **Edwige**; **AMMARATOU** **Djolila**; **GADO** **Laouali**. Merci pour votre soutien sans faille et pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Tous les camarades militants de **UNSN-CJ**. Merci pour votre soutien et pour la solidarité qui a prévalu en notre sein.

Merci à tout le personnel de l'ambassade du **NIGER** en Côte d'Ivoire

Mes sincères remerciements à **MM. KONE** **Fabio**, **KONE** **M. Jules** et à tout le personnel de **L'ONG-JDC** pour l'aide combien appréciable que vous m'avez apportée pour la réalisation de ce document.

SOMMAIRE

INTRODUCTION ET POSITION DU PROBLEME.....	1
RAPPELS SUR LES VENINS DE SERPENTS ET LES PLANTES ANTIVENIMEUSES UTILISÉES DANS LA PHARMACOPÉE AFRICAINE.....	4
<i>I. LES VENINS DE SERPENTS.....</i>	<i>5</i>
<i>A. La fraction protéique.....</i>	<i>5</i>
1. Les enzymes	6
1. 1 Les protéases et les estérases.....	6
1. 2 La phospholipase A2.....	7
1. 3 Les cholinestérases.....	7
1. 4 L' amino-acide-oxydase.....	7
1. 5 Les autres enzymes.....	8
2. Les toxines.....	8
2. 1 Les neurotoxines.....	8
2. 2 Les myotoxines ou toxines myonécrotiques.....	10
2. 3 Les cytotoxines et les cardiotoxines.....	10
3. Les protéines biologiquement actives mais non toxiques.....	10
<i>B. La fraction non protéique.....</i>	<i>11</i>
1. Les constituants inorganiques.....	11
2. Les constituants organiques.....	11
<i>II. LES ANTIVENINS.....</i>	<i>13</i>
1. les antivenins commerciaux.....	13
2. Les antivenins traditionnels.....	14
QUELQUES RAPPELS SUR LES DIFFÉRENTES FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES ÉTUDIÉES.....	15
<i>I- LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE ET LA FIBRE NERVEUSE.....</i>	<i>16</i>
<i>A. La jonction neuro-musculaire.....</i>	<i>16</i>
1. Ultrastructure de la jonction neuro-musculaire.....	16

2. Les phénomènes survenant au cours de la transmission neuro-musculaire.....	16
B. La fibre musculaire squelettique.....	17
1. Structure et fonction.....	17
1.1. L'appareil contractile.....	18
1.1.1. Les striations.....	18
1.1.2. Les protéines contractiles.....	20
1.1.3. Le mécanisme de la contraction.....	20
1.2. Le système des membranes internes et l'activation de la contraction.....	21
1.2.1. Le système transverse (TT).....	21
1.2.2. Le réticulum sarcoplasmique (RS).....	23
1.2.3. La triade.....	23
1.2.4. Les mouvements de charges.....	24
1.2.4.1. Le mécanisme Ca "induced"- Ca "release".....	24
1.2.4.2. Le mécanisme Na "induced"-Ca "release".....	24
2. Les étapes du couplage excitation-contraction.....	24
 II. LA RESPIRATION ET LE SYSTÈME RESPIRATOIRE.....	27
1. Organisation du système respiratoire.....	27
2. Le mécanisme de la respiration.....	28
2.1. L'inspiration.....	28
2.2. L'expiration.....	29
3. La régulation de la respiration.....	29
 III. LE COEUR.....	32
1. Anatomie et ultrastructure.....	32
1.1. Anatomie.....	32
1.2. Ultrastructure.....	33
2. Mécanisme du fonctionnement cardiaque et origine de la contraction cardiaque.....	35
2.1. Événements mécaniques de la révolution cardiaque.....	35
2.2. Origine de la contraction cardiaque.....	36
3. La pression sanguine artérielle.....	36
4. L'électrocardiogramme (ECG).....	38
5. Régulation du fonctionnement cardiaque.....	40

MATERIELS ET METHODES	43
I. MATERIEL BIOLOGIQUE	44
A. <i>Matériel animal</i>	44
1. <i>Les souris</i>	44
2. <i>Les crapauds</i>	44
3. <i>Les cobayes</i>	44
4. <i>Les lapins</i>	45
5. <i>la vipère (Bitis arietans)</i>	45
B. <i>Matériel végétal</i>	46
1. <i>Description botanique</i>	46
2. <i>Habitat et distribution géographique</i>	46
3. <i>Usages médicaux traditionnels</i>	48
4. <i>Composition chimique</i>	48
5. <i>Pharmacologie</i>	48
6. <i>Préparation de l'extrait aqueux de Annona senegalensis</i>	49
II. METHODES EXPÉRIMENTALES	51
1. <i>Tests toxicologiques</i>	51
1.1 <i>Répartition des souris et injection des substances</i>	51
1.2 <i>Détermination de la DL50</i>	51
1.2.1 <i>Méthode graphique ou méthode de Miller et Tainter</i>	51
1.2.2 <i>Méthode de calcul ou méthode de Dragstedt et Lang</i>	51
2. <i>Techniques d'enregistrement de la pression artérielle et de la respiration chez le lapin</i>	52
2.1. <i>Dispositif expérimental</i>	52
2.1.1. <i>pression artérielle</i>	52
2.1.2. <i>Mouvements respiratoires</i>	54
2.2. <i>Préparation de l'animal</i>	54
2.2.1. <i>Anesthésie</i>	54
2.2.2. <i>Intubation de la veine saphène</i>	55
2.2.3. <i>Canulation de la trachée artère</i>	55
2.2.4. <i>Intubation de la carotide</i>	55
3. <i>Techniques d'enregistrement de la pression artérielle de cobaye</i>	56
3.1. <i>Dispositif expérimental</i>	56
3.2. <i>Préparation de l'animal et enregistrement</i>	56

4. Techniques d'enregistrement de l'activité mécanique du coeur "in situ" de crapaud.....	58
4.1. Dispositif expérimental.....	58
4.2. Préparation de l'animal et perfusion du coeur.....	58
5. Techniques d'enregistrement de l'activité électrique globale (ECG) de cobaye.....	60
5.1. Dispositif expérimental.....	60
5.2. Préparation de l'animal et enregistrement	60
6. Techniques d'enregistrement de l'activité électrique de la préparation Nerf-Muscle.....	62
6.1. Dispositif expérimental.....	62
6.2. Dissection et prélèvement du Nerf-Muscle de crapaud.....	64
7. Solutions physiologiques.....	65
8. Analyse statistique des résultats.....	66
RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.....	67
I. ÉTUDE DE LA TOXICITÉ AIGUË.....	68
1. Comportement de la souris sous l'effet de Ba et As.....	68
2. Détermination de la dose létale 50% (DL 50).....	69
3. Discussions et conclusions.....	70
II. EFFETS DE Ba ET As SUR L'ÉLECTROCARDIOGRAMME (ECG) DE COBAYE.....	72
1. Effets de Ba et As sur la fréquence cardiaque.....	72
2. Effets de Ba et As sur l'amplitude de l'onde R.....	77
3. Effets de Ba et As sur la durée du segment PQ.....	79
4. Effets de Ba et As sur la durée du segment QT.....	81
5. Discussions et conclusions.....	83
III. EFFETS DE Ba ET As SUR LE COEUR IN SITU DE CRAPAUD.....	85
1. Effets sur l'amplitude des ondes cardiaques.....	85
2. Effets sur la fréquence cardiaque.....	94
3. Discussions et conclusions.....	97
IV. EFFETS DE Ba ET As SUR LES PRESSIONS DIASTOLIQUE ET SYSTOLIQUE DE COBAYE.....	102

1. Résultats.....	102
2. Discussions et conclusions.....	112
V. EFFETS DE Ba ET As SUR L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DE LA PRÉPARATION NERF SCIATIQUE-MUSCLE GASTROCNÉMIEN DE CRAPAUD.....	115
1. Résultats.....	115
2. Discussions et conclusions.....	122
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	124
BIBLIOGRAPHIE.....	127
ANNEXES.....	158

Liste des abréviations

As	Extrait aqueux d'écorce de tige de <i>Annona senegalensis</i>
Ba	Extrait total du venin de <i>Bitis arietans</i>
DL50	Dose létale 50%
I. M.	Injection par voie intramusculaire
I. P.	Injection par voie intrapéritonéale
Min	Minute
PAM	Potentiel d'action musculaire
PAN	Potentiel d'action nerveux
S. C.	Injection par voie sous cutanée
V. O.	Injection par voie orale

INTRODUCTION ET POSITION DU PROBLÈME

Les serpents jouent un rôle très spécial dans les contes, les légendes, les croyances populaires et même la religion des peuples les plus divers.

Quand même on compte parmi les comportements de l'Homme, son recul devant n'importe quelle créature serpentiforme avec des exclamations de dégoût. Cette aversion qu'éprouvent la plupart des gens pour le serpent s'explique par l'action foudroyante du venin de certaines espèces sur leurs proies.

La crainte des serpents découle de traditions que n'a pas confirmées l'expérience sinon comment comprendrait-on que le serpent bénéfique d'Esculape devienne le symbole de la profession médicale qui est sensée protéger la santé humaine. En effet, l'Homme a recherché depuis les temps les plus anciens à détourner à son profit la terrible efficacité biologique des venins de serpents. Dans l'Antiquité, Aristote, Hippocrate, puis Plinie mirent en évidence la multiplicité de leurs effets, et Galien les utilisa comme agents thérapeutiques. Cela a encouragé de nombreuses études visant à utiliser les constituants des venins de serpents comme des outils biochimiques ou pharmacologiques, voire comme des agents thérapeutiques ou de diagnostic (BON, 1994).

Néanmoins des accidents par morsure de serpents se produisent chez les travailleurs des champs, les bûcherons et les animaux qui paissent. Ces accidents surviennent principalement en saison des pluies, période de grande activité et de reproduction des reptiles. Les serpents venimeux sont responsables chaque année, de par le monde, de plus de cinq millions de piqûres avec plus de cent mille décès consécutifs (ces deux chiffres sont très probablement sous-estimés) (NOZAI, 1993). Les serpents ne mordent que pour se défendre car l'Homme n'est la proie d'aucun serpent. Les accidents se produisent lorsque le serpent est dérangé dans ses activités ou heurté malencontreusement.

Les morsures des serpents venimeux constituent donc un problème médical, social et économique dans de nombreux pays tropicaux, notamment dans les pays en voie de développement ayant une forte densité de populations rurales souvent à faible revenu et éloignées des centres médicaux urbains (BON, 1994).

Les morsures des serpents venimeux constituant de véritables problèmes de santé pour les populations rurales, ces populations ont recours à la Pharmacopée Traditionnelle Africaine. En effet, selon CHIPPAUX (1989), dans une étude menée au BENIN, 80% des personnes mordues par des serpents affirment qu'elles utilisent plutôt le traitement traditionnel que celui de la médecine moderne occidentale.

En Afrique, la phytothérapie traditionnelle est très développée. Le fait qu'un

grand nombre de la population se soigne à l'indigénat" en utilisant des "recettes médicamenteuses" à base des substances végétales, animales et même minérales en est une preuve.

D'ailleurs, après un constat d'échec ou une carence de la médecine curative hospitalière coûteuse, calquée sur celle des pays nantis, tous les pays africains ont pris conscience de l'importance de l'étude des plantes médicinales de la pharmacopée traditionnelle afin de résoudre un problème dont l'importance et l'urgence n'ont d'égale que la sauvegarde de la vie des hommes. Ces études peuvent constituer le début d'une dynamique, déterminant pour une nouvelle approche du problème de santé, qui soit à la fois accessible et efficace pour les pays en développement. Ainsi sera mis en place un nouveau système de prestations sanitaires adapté aux réalités africaines.

Dans ce cadre, la Côte d'Ivoire a initié, depuis 1972, un vaste programme de valorisation de la pharmacopée traditionnelle.

Dans le cadre de ce programme, au niveau du volet " étude des venins et antivenins ", plusieurs travaux ont été réalisés pour connaître le mode d'action des venins de serpents et des plantes antivenimeuses utilisées dans la pharmacopée traditionnelle africaine. Ainsi, on peut citer les travaux réalisés par: KONE et al. (1977a et b; 1978; 1979 a, b, c et d); KONE (1980); KONE et al. (1980,1981); EHILE (1983); EHILE et KONE (1984); KONE et al. (1986); YASSINE (1986); N'DOKAIN (1987); ATIN (1988); MASLOKONON (1989); ADOU (1992); GREMA (1992); MASLOKONON (1993).

Notre travail s'inscrit aussi dans ce cadre d'étude des venins et des substances antivenimeuses de la pharmacopée africaine. Dans une précédente étude, nous avons montré que l'injection du venin de serpent à une souris produisait des modifications de comportements caractérisées par des difficultés respiratoires, une hypotension, une baisse de la mobilité, des convulsions et éventuellement la mort de l'animal, si la dose est élevée GREMA (1992).

L'étude va porter sur le venin d'un Vipéridé (*Bitis arietans*) et une plante: une Annonacée (*Annona senegalensis*) (Pers.) qui est utilisée comme antivenimeuse dans la pharmacopée africaine.

Un test toxicologique va permettre d'abord de déterminer la toxicité de ces substances. Ensuite un "screening" physio-pharmacologique permettra de mettre en évidence l'effet de ces substances sur quelques fonctions des vertébrés: pression artérielle couplée à la respiration, le coeur "in situ", l'EKG, la jonction neuro-musculaire.

**RAPPEL SUR LES VENINS DE
SERPENTS ET LES PLANTES
ANTIVENIMEUSES UTILISÉES
DANS LA PHARMACOPÉE
AFRICAINNE**

I. LES VENINS DE SERPENTS

Par le terme "venin", on désigne des substances chimiques, qui, même en quantité relativement petite, peuvent causer chez l'Homme et les animaux, des lésions graves (HEDIGER, 1974).

les venins de serpents sont des mélanges complexes de composés organiques et inorganiques (BOQUET et al., 1973; BOUGIS et al., 1986; OWNBY et COLBERG, 1987).

La composition du venin varie suivant chaque espèce de serpent; elle peut varier aussi à l'intérieur d'une même espèce en fonction de l'âge, de la saison, de la zone géographique (NOZAIS, 1993).

La recherche sur la composition des venins de serpents trouve ses racines dans la moitié du 19^e siècle, en 1843, lorsque Lucien BONAPARTE (frère de Napoléon) précipita une poudre toxique du venin de *Vipéra berus* et MITCHELL en 1886 précipita une toxine du venin de *Crotalus* (BOQUET, 1979).

De nombreuses recherches ont ensuite permis, à d'autres auteurs, de déterminer avec précision les différents composants des venins. Le venin de serpent est composé d'une fraction protéique et d'une fraction non protéique. La fraction protéique est biologiquement plus importante car elle est responsable de la quasi-totalité des effets biologiques des venins (TU, 1977; BON, 1994).

Pour comprendre les effets biologiques des venins de serpents, il faut se rendre compte que ces derniers sont des mélanges complexes de toxines, d'enzymes et d'autres protéines, qui combinent leurs effets en fonction de leurs propriétés et de leurs taux, et dont la composition varie considérablement d'une espèce à l'autre. La complexité de la composition des venins de serpents et leur grande variabilité expliquent l'extrême diversité de leurs effets biologiques (BON, 1994).

A. La fraction protéique

Elle se compose essentiellement d'enzymes, de toxines et de facteurs de croissance nerveux, mais aussi des protéines non toxiques - ce qui ne veut pas dire qu'elles soient dépourvues de propriétés pharmacologiques - (BON, 1994) et constitue 90 à 92% du poids sec du venin (BUCHEREL et al., 1968; TU, 1977)

La fonction première des venins est d'abord alimentaire, puis défensive. Elaborés par la salive, ils entament dès leur inoculation, la digestion des tissus

envenimés. Ce phénomène est particulièrement observé chez les Vipéridés dont le venin est principalement constitué d'enzymes. Chez les Elapidés, le venin, composé essentiellement de neurotoxines, vise à paralyser et tuer les proies et les agresseurs, sans introduire une véritable digestion. En fait, il y a très souvent mélange en proportion variable des divers effets, quelle que soit l'espèce venimeuse en cause (NOZAIS, 1993).

1. Les enzymes (Tableau I)

L'activité d'une enzyme varie d'un venin à l'autre, comme varie également la toxicité d'un venin suivant la région climatique et même la saison.

Les enzymes des venins de serpents sont essentiellement des hydrolases avec une exception notable pour la L-amino-acide.

Les enzymes les plus communément rencontrées dans les venins des serpents sont:

1.1. Les protéases et les estérases

DE LACERDA en 1884, fût le premier à démontrer la présence de protéases dans le venin de *Bothrops jararaca*. Les protéases des venins ont ensuite été étudiées par plusieurs auteurs, particulièrement, BOQUET (1948), LAMB (1901) et MARTIN (1905) à cause des propriétés anticoagulantes de venins de beaucoup de serpents.

Les venins de serpents contiennent une quantité appréciable de protéases qui diffèrent entre elles par leur composition chimique et leur mécanisme d'action (MEBS, 1968; STRYDOM et al., 1985)

NEUMAN et HABERMANN (1955) ont observé des profondes nécroses chez les victimes tuées par morsure de serpent. Ces observations indiquent la présence de protéases et estérases dans les venins.

Les venins qui montrent une activité protéasique développent également une activité estérasique.

Les protéases jouent un rôle fondamental dans le processus de la digestion des proies à travers l'activation ou la désactivation protéolytique des enzymes, hormones et autres molécules messagères (STRYDOM et al., 1986).

Les venins de Crotalidés ont une plus grande activité protéolytique que ceux de Vipéridés. Les venins Elapidés en sont presque dépourvus (KONE, 1980).

1.2. La phospholipase A₂

La phospholipase A₂ est l'une des enzymes de venin la plus étudiée pour ses propriétés chimiques et ses effets biologiques.

Dans le passé, l'enzyme a été appelé lécithinase mais aujourd'hui, on l'appelle phospholipase A ou A₂. Il existe également une phospholipase B et une lécithinase C.

La phospholipase A₂ agit sur la structure des phospholipides constituant la membrane (KONE, 1980).

Les phospholipases A₂ des venins des serpents varient en fonction de leur activité enzymatique (CONDREA et al., 1980)

Les phospholipases A₂ des venins de Crotalidés sont myotoxiques (MEBS et SAMEJIMA, 1986). Une forme majeure de phospholipase A₂, isolée du venin de *Vipera russelli*, montre des symptômes neurotoxiques et des dommages aux organes vitaux tels que le poumon, le foie, et le rein (KASTURI et GOWDA, 1989).

La cytotoxicité de cette enzyme est prouvée par CHWETZOFF et al. (1988), sur des cellules en cultures.

L'activité phospholipasique B des venins de certains Elapidés australiens est prouvée sur la phosphatidylcholine du jaune d'oeuf (BERNHEIMER et al., 1986).

1.3. Les cholinestérases

Cette enzyme hydrolyse l'acétylcholine, neuromédiateur de la transmission synaptique, en bloquant la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuro-musculaire (SARKAR et MAITRA, 1950).

Elle est présente dans les venins Elapidés, et rare chez les Vipéridés et les Crotalidés (DEVI et SARKAR, 1956; TU, 1977).

1.4. L'acide-amino-oxydase

Cette enzyme oxyde les aminoacides. ZELLER (1944) découvre cette enzyme dans les venins d'un grand nombre de Vipéridés. Il l'appelle également ophio-l'acide-amino-oxydase. C'est MEISTER qui la purifie en 1956.

Elle existe aussi dans le venin des Elapidés d'Australie (TAN et GNANAJOTHY, 1990) et des serpents à sonnettes. On la retrouve dans les poumons, le foie, le rein et les erythrocytes des serpents venimeux et non venimeux.

Celle des venins est plus active que celle des organes (KONE, 1980).

1.5. Les autres enzymes

Beaucoup d'auteurs ont découvert d'autres activités enzymatiques dans les venins de serpent: phosphodiesterase, hyaluronidase, 5'-nucléotidase, arginine ester hydrolase, phosphomonoesterase alcaline, etc.

2. Les toxines (Tableau II)

Substances protéiques, les toxines sont responsables de la toxicité du venin de serpent. Cette toxicité varie suivant les espèces.

En général, les toxines des venins de serpent sont groupées en quatre types:

- Les neurotoxines
- Les myotoxines (ou toxines myonécrotiques)
- Les cytotoxines et cardiotoxines (ou toxines membranaires)
- Les autres toxines dont les actions n'ont pas été caractérisées ou non retrouvées dans les autres catégories (KARLSSON, 1979).

2.1. Les neurotoxines

Elles se fixent électivement sur les membranes nerveuses et bloquent la transmission de l'influx nerveux en bloquant les récepteurs cholinergiques. Ces récepteurs permettent les échanges ioniques à travers la membrane et provoquent la transmission de l'influx nerveux. Elles agissent généralement au niveau post-synaptique, mais certaines ont une action présynaptique.

Tous les venins contiennent des courtes et longues chaînes de neurotoxines (TAMIYA et al., 1983).

- Les neurotoxines " courtes " sont composées de 60 à 62 acides aminés et possèdent 4 ponts disulfures (S-S).

- Les neurotoxines " longues " sont composées de 71 à 74 acides aminés et possèdent 5 ponts disulfures (S-S).

Tableau I: Principales enzymes présentes dans les venins de serpents (BON, 1994).

Type	Nom	Origine
1- Oxydoréductases	Lactate déshydrogénase	Elapidés
	L-aminoacide oxydase	Toutes les espèces
	Catalase	Toutes les espèces
2- Transférases	Alanine amino transférase	
3- Hydrolases	Phospholipase A ₂	Toutes les espèces
	Lysophospholipase	Elapidés, Vipéridés
	Acétylcholinestérase	Elapidés
	Phosphatase alcaline	<i>Bothrops atrox</i>
	Phosphatase acide	<i>Deinagkistrodon acutus</i>
	5'-Nucléotidase	Toutes les espèces
	Phosphodiéstérase	Toutes les espèces
	Désoxyribonucléase	Toutes les espèces
	Ribonucléase I	Toutes les espèces
	Adénosine triphosphatase	Toutes les espèces
	Amylase	Toutes les espèces
	Hyaluronidase	Toutes les espèces
	NAD-Nucléotidase	Toutes les espèces
	Kininogénase	Vipéridés
	Activateur du facteur X	Vipéridés, Crotalinés
	Héparinase	Crotalinés
	α -Fibrinogénase	Vipéridés, Crotalinés
	β -Fibrinogénase	Vipéridés, Crotalinés
	α - β -Fibrinogénase	<i>Bitis gabonica</i>
	Enzyme fibrinolytique	Crotalinés
Activateur de prothrombine	Crotalinés	
Collagénase	Vipéridés	
Élastase	Vipéridés	
4- Lyases	Glucosamine ammonium lyase	

2.2. Les myotoxines ou toxines myonécrotiques

Elles dégradent les tissus musculaires (muscles squelettiques, organes internes) (NIKAÏ et al., 1984; TU, 1991).

Dans le cas d'une sévère envenimation, les myotoxines peuvent causer des dommages permanents des tissus, produisant la perte des ongles, orteils et la chair des bras et jambes (TU, 1991)).

Mais dans certains cas, la myonécrose peut être suivie d'une régénération (QUEIROZ et al., 1984; GUTIERREZ et al., 1984a, 1986c; KITCHENS et al., 1987).

Le degré de myonécrose dépend aussi de l'espèce de la victime (HUANG et PEREZ, 1982).

Presque tous les venins de serpents provoquent des nécroses mais elles sont plus prononcées chez les Crotalidés et les Vipéridés et moindres chez les Hydrophidés et les Elapidés (STRINGER et al., 1971; GUTIERREZ et al., 1983, 1986d; IDDON et al., 1987).

2.3. Les cytotoxines et les cardiotoxines

Les cytotoxines se fixent sur toutes les cellules qu'elles rencontrent.

Lorsqu'elles se fixent sur les cellules cardiaques, elles prennent le nom de cardiotoxines et sont sous la forme la plus toxique. Elles sont peu toxiques par voie sous cutanée ou intramusculaire.

Les cardiotoxines des venins de serpents ont une action lytique sur la membrane cellulaire des cellules rencontrées, causant une dépolarisation irréversible de la membrane cellulaire avec comme conséquence, la désorganisation des fonctions et structures des cellules (LEE, 1971).

Les cardiotoxines sont surtout rencontrées dans le venin des Elapidés.

3. Les protéines biologiquement actives mais non toxiques

Ces protéines peuvent être toxiques à des doses très élevées, et abritent quelquefois une activité enzymatique, mais ont été caractérisées par leurs actions biologiques parfois spectaculaires. Par exemple, dès 1949, il fut montré qu'une enzyme du venin de *Bothrops* provoque une vasodilatation qui résulte de la production chez l'animal envenimé d'un neuropeptide hypotenseur, la bradikinine.

Un autre exemple est celui du facteur de croissance du nerf ou "nerve growth factor" (NGF), qui induit la différenciation des neurones sensoriels des ganglions sympathiques. Il fut découvert par COHEN et LEVI-MONTALCINI, ce qui leur valut le prix Nobel en 1986. Le NGF est très abondant dans le venin de certains Elapidés et Vipéridés, ainsi, d'ailleurs, que dans les glandes salivaires d'autres animaux non venimeux comme la souris mâle.

Il existe un autre groupe de protéines de venins de serpents numériquement et pharmacologiquement très important, qui interfèrent avec les processus de la coagulation sanguine. Ce sont des enzymes et des protéines dépourvues d'activité enzymatique qui agissent comme des activateurs ou des inhibiteurs par une action très spécifique au niveau de certains facteurs de la coagulation sanguine (BON, 1994).

B. La fraction non protéique

Cette fraction comprend des constituants inorganiques et des constituants organiques.

1. Les constituants inorganiques

Ce sont des métaux sous forme ioniques (cations et anions). Ils neutralisent les charges des protéines contenues dans les venins qui sont des macromolécules chargées. Ils rentrent dans la constitution de certaines métalloprotéines des venins et servent aussi de cofacteurs pour l'expression de beaucoup d'activités enzymatiques et biologiques des substances protéiques.

2. Les constituants organiques

Les venins contiennent des acides aminés libres, des nucléotides, des glucides, des lipides et des amines biogéniques.

Tableau II: Principales toxines de venins de serpents (BON, 1994).

Classe	Exemples	Mécanisme d'action
α -Neurotoxines	α -Bungarotoxine, α -toxine erabutoxine, cobrotoxine...	Bloquent la transmission neuromusculaire en se liant, comme le curare, sur le récepteur cholinergique présent sur les fibres musculaires squelettiques.
k-Toxine	k-Toxine	Bloquent certains récepteurs cholinergiques du système nerveux central
β -Neurotoxines	Notexine, ammodytoxine, β -bungarotoxine, crotoxine, taipoxine	Bloquent la transmission neuromusculaire en empêchant la libération de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses. Pourraient interagir avec un canal potassium sensible au voltage.
Dendrotoxines	Dendrotoxine, toxines I et K	Augmentent la quantité d'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses. Pourraient interagir avec un canal potassium sensible au voltage.
Cardiotoxines	γ -Toxine, cardiotoxine, cytotoxine	Perturbent les membranes plasmiques de certaines cellules (fibres cardiaques, cellules excitables...) et provoquent leur lyse. Provoquent un arrêt cardiaque.
Sarafotoxines	Sarafotoxines a, b et c	Puissants vasoconstricteurs qui affectent le système cardio-vasculaire dans son ensemble. Provoquent un arrêt cardiaque.
Myotoxines	Myotoxine-a, crotamine Phospholipase A ₂	Provoquent la dégénérescence des fibres musculaires en interagissant avec un canal sodium dépendant du voltage. Provoquent la dégénérescence des fibres musculaires.
Hémorragines	Mucrotoxine A, toxine hémorragique, a, b, c, HT1, HT2.....	Provoquent des hémorragies très importantes dues à une altération des parois vasculaires.

II. LES ANTIVENINS

1. les antivenins commerciaux

Il y a environ un siècle, ALBERT CALMETTE démontrait qu'il est possible d'immuniser un animal contre un venin de serpent et préparait pour la première fois un sérum antivenimeux en montrant que le sérum de l'animal immunisé est capable de sauver un second animal mordu par le même serpent. Cette étude a été le point de départ du traitement moderne des morsures de serpents au moyen de la sérothérapie antivenimeuse.

Ces antivenins sont produits à partir du plasma sanguin des chevaux préalablement immunisés par injections répétées en sous cutanée de venin (MOHAMED et al., 1974; BOLANOS et CERDAS, 1980).

À première vue, dans le domaine de la sérothérapie antivenimeuse, la meilleure stratégie consiste à préparer un sérum spécifique contre chaque serpent venimeux. Cependant, les serpents venimeux sont nombreux (plus de 400 espèces), et plusieurs espèces vivent dans la même région, de sorte que l'identification du serpent responsable de la morsure est souvent incertaine. Un sérum polyvalent efficace contre toutes les espèces venimeuses présentes dans une région donnée est de ce fait beaucoup plus utile qu'une série de sérums monovalents. Cependant, à cause de la complexité de la composition des venins, le pouvoir de neutralisation d'un sérum polyvalent diminue lorsque le nombre d'espèces utilisées pour sa préparation augmente. Ainsi, un compromis doit être réalisé entre la polyvalence du sérum antivenimeux et son efficacité protectrice, et il est parfois nécessaire de préparer plusieurs sérums polyvalents pour se prémunir contre tous les serpents venimeux de la région concernée.

Ainsi on peut fabriquer des antivenins monovalents contre un seul type de serpent ou des antivenins polyvalents qui peuvent neutraliser plusieurs types de venins de serpents.

Les meilleurs résultats des traitements antivenimeux doivent provenir d'un antivenin fabriqué à partir de venin de la population locale.

La sérothérapie antivenimeuse comporte parfois un risque considérable d'effets secondaires. Par conséquent, elle est seulement indiquée lorsque les signes de toxicité systémique sont évidents: leucocytose neutrophile, thrombopénie, acidose, fièvre, complications de saignement, hématurie, hypotension, signes neurotoxiques

(SIEGEL et al., 1980).

2. Les antivenins traditionnels

Face aux coûts relativement élevés des traitements antivenimeux en médecine moderne, la thérapie antivenimeuse traditionnelle est largement utilisée en Afrique.

Plusieurs recettes de médicaments antivenimeux ont été recensées auprès des guérisseurs par DIAKITE (1977) et KONE (1980).

Toutes ces recettes sont à base de feuilles, écorces ou racines des plantes. Pour les populations rurales africaines, souvent à faible revenu et éloignées des centres médicaux urbains, ces médicaments antivenimeux auraient l'avantage sur les sérums et les vaccins d'être facilement accessibles, peu onéreux et conservables à la température ordinaire (KONE, 1980).

Malgré les résultats positifs obtenus par DIAKITE (1977), KONE (1980) et MASLOKONON (1993), qui montrèrent l'efficacité des plantes antivenimeuses utilisées dans la pharmacopée traditionnelle africaine, cette thérapie traditionnelle présente des limites dans la détermination des doses, de la spécificité du venin et dans le cas des complications secondaires d'une envenimation.

**QUELQUES RAPPELS SUR LES
DIFFÉRENTES FONCTIONS
PHYSIOLOGIQUES ÉTUDIÉES**

I- LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE ET LA FIBRE NERVEUSE

A. La jonction neuro-musculaire

Avant DOYERE (1840), la conception générale était que les nerfs ne se terminaient pas dans les muscles; mais comme les capillaires, formaient de fines boucles et retournaient au système nerveux central.

DOYERE (1840), fut le premier à découvrir les relations intimes entre les terminaisons des fibres nerveuses et les fibres musculaires. KRAUSE (1863) fut le premier à utiliser le terme plaque motrice et SHERRINGTON (1897) appela " synapse " (en Grec, j'attache) le point de contact entre un neurone et les boutons terminaux d'un autre neurone. C'est une zone de contact fonctionnel entre deux cellules excitables.

1. Ultrastructure de la jonction neuro-musculaire

Quand l'axone innervant une fibre musculaire squelettique se termine, il perd sa gaine de myéline et se divise en un grand nombre de boutons terminaux. Ces boutons terminaux contiennent de nombreuses mitochondries et de nombreuses petites vésicules synaptiques remplies de neuromédiateurs (acétylcholine). Ces boutons sont délimités par une membrane présynaptique. Les terminaisons s'enfoncent dans des gouttières de la plaque motrice. Sous la terminaison nerveuse, la membrane musculaire de la plaque motrice s'invagine en de nombreux plis (lamelles de l'appareil sous neuronal de COUTEAUX, 1958). La fibre musculaire est délimitée par une membrane post-synaptique. Entre la membrane synaptique de la terminaison nerveuse et la membrane post-synaptique de la fibre musculaire, il y a un espace dit synaptique de 200Å par lequel transite le neuromédiateur.

2. Les phénomènes survenant au cours de la transmission neuro-musculaire

C'est à la surface de la cellule musculaire que débute la séquence d'événements qui aboutissent à la contraction du muscle. Quels sont les mécanismes qui provoquent la décharge de potentiel d'action par les cellules musculaires? Dans le cas des muscles squelettiques, la stimulation par une fibre nerveuse est le mode

d'excitation normal.

Deux modes de transmission synaptique sont actuellement connus.

- La transmission par phénomène électrique où l'influx nerveux passe directement d'un neurone à l'autre au niveau des éphapses (jonctions électrotoniques ou interstitielles).

- La transmission par phénomène chimique où l'influx met en jeu un médiateur chimique (jonction neuro-musculaire). Le médiateur libéré au niveau de la jonction neuro-musculaire est l'acétylcholine.

L'influx arrivant à l'extrémité du motoneurone dépolarise la membrane présynaptique et entraîne une augmentation de sa perméabilité calcique. Cette entrée calcique provoque la libération, par exocytose, de l'acétylcholine des vésicules synaptiques. L'acétylcholine libérée dans l'espace synaptique se fixe aux récepteurs cholinergiques de la membranes post-synaptique. Cette liaison acétylcholine-récepteur change la conformation du récepteur et provoque une augmentation temporaire de la conductance ionique de la membrane post-synaptique et le flux entrant de Na^+ produit un potentiel dépolarisant local ou potentiel de plaque miniature (p.p.m de 0,4 mv). Lorsque la somme des p.p.m atteint une valeur seuil de -50 mv, seuil d'excitabilité de la membrane musculaire, celle ci génère un potentiel d'action propagé, qui, à son tour, entraîne la contraction des fibres musculaires.

B. La fibre musculaire squelettique

1. Structure et fonction

Les investigations réalisées grâce au microscope électronique au niveau de la fibre musculaire squelettique ont permis d'en établir l'ultrastructure précise et d'expliquer certains mécanismes physiologiques tel que le couplage excitation-contraction. La fibre musculaire squelettique unicellulaire présente les différentes parties suivantes: La membrane plasmique ou sarcolème (electric-membran), le sarcoplasme et la matrice sarcoplasmique et les myofibrilles ou sarcostyles.

Dans notre étude essentiellement électromécanique, nous retiendrons de la structure de la fibre, les systèmes de membranes internes et l'appareil contractile, c'est à dire le siège de l'activation et le lieu de la contraction.

1.1. L'appareil contractile

1.1.1. Les striations

Le sarcoplasme de la fibre musculaire est différencié en myofibrilles et chaque myofibrille apparaît au microscope optique comme une succession de bandes claires et de bandes sombres, responsables de l'aspect strié de la fibre.

Dès 1840, BOWMAN note que la striation transversale d'une fibre musculaire est due à une alternance de zones à haut et à bas indices de réfraction. En lumière polarisée, les zones à haute réfringence sont anisotropes (bande A) alors que celles à basse réfringence sont isotropes (bande I) (BRÜCKE, 1858).

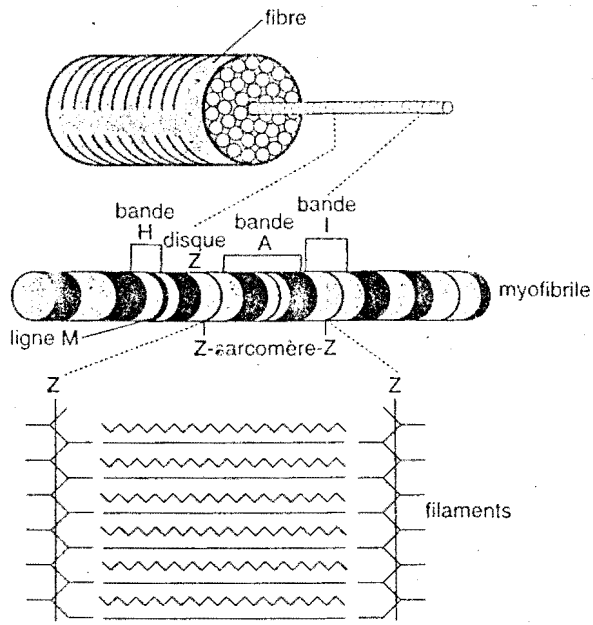
Chaque bande I est séparée en deux par une ligne foncée fine, d'indice élevé, la ligne Z (DOBIE, 1849). La bande H correspond à la région centrale de la bande A avec un indice moins élevé que celui de la périphérie (HENSEN, 1869).

Les myofibrilles sont formées de sous unités ou myofilaments qui sont disposés parallèlement à leur axe longitudinal. La région comprise entre deux lignes Z adjacentes s'appelle sarcomère et constitue l'unité fonctionnelle de la fibre musculaire. (Fig. 1A)

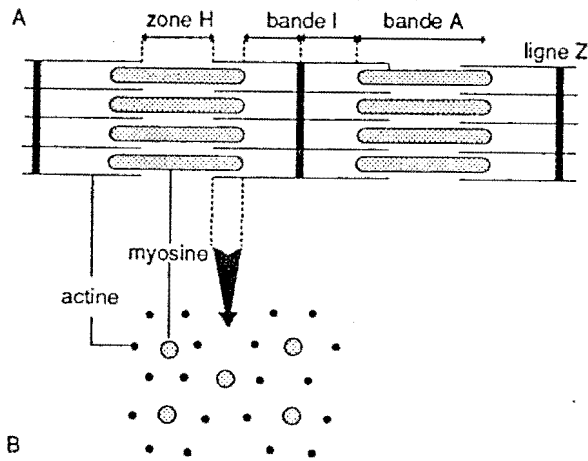
Le sarcomère est composé de deux types de filaments: les filaments épais (diamètre: 10 nm) sont présents dans la bande A dont ils déterminent la longueur; les filaments fins (diamètre: 6 nm) s'étendent à partir de la ligne Z, dans la bande I jusque dans la bande A (à la limite de la bande H) où ils s'interposent entre les filaments épais (Fig. 1B).

D'après les travaux de HUXLEY, H. E. et HANSON (1954) et de HUXLEY, A. F. et NIEDERGERKE (1954), la contraction musculaire résulte du glissement des filaments fins par rapport aux filaments épais (théorie des filaments glissants): la longueur de chaque filament ne change pas. Ainsi, la zone I se réduit, la bande H disparaît, tandis que la zone A reste constante. Le glissement se fait par l'intermédiaire de " ponts " qui se forment cycliquement entre les deux types de filaments pendant la contraction.

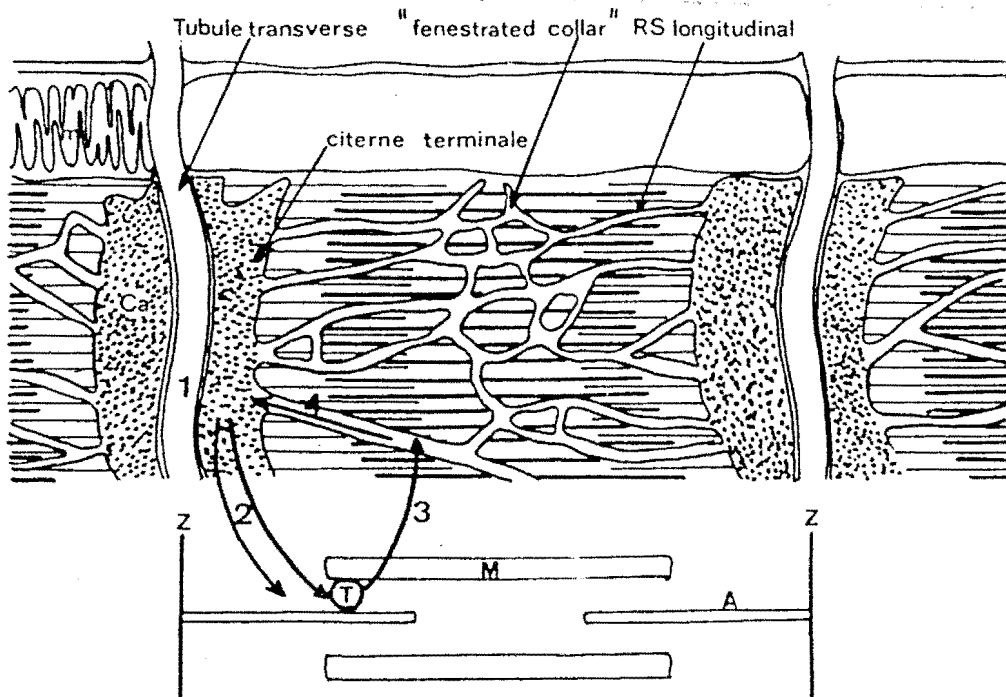
A



B



C



1.1.2. Les protéines contractiles

Les filaments épais sont constitués de molécules de myosine. Chacune de ces molécules présente trois parties qui s'articulent de façon très particulière: la méromyosine légère (LMM) constitue l'axe mécanique passif de la molécule; la méromyosine lourde (HMM) comporte deux parties: la HMM2 qui relie la LMM à la HMM1; cette dernière possédant toutes les propriétés biochimiques de la molécule entière. En effet, elle est le siège de l'activité ATPasique et présente une grande affinité pour l'actine. C'est la fraction active de la myosine. La molécule complète est asymétrique et se présente sous forme d'un bâtonnet de LMM surmonté par une masse globulaire de HMM.

Les filaments fins ont une composition hétérogène. Ils sont constitués de trois sortes de molécules disposées selon un ordre très caractéristique: 7 Actines/1 Tropomyosine/1 Troponine.

Les filaments d'actine F sont constitués de deux cordons de sous unités (actine G) dont le pas d'hélice est de 720 à 740 Å. Ces cordons s'enroulent l'un au tour de l'autre. L'actine a une très forte affinité pour la myosine et la seule présence de l'actine augmente près de 20 fois l'activité ATPasique de la myosine. Mais le contrôle de la contraction est réalisé par un groupe de protéines régulatrices: la tropomyosine (TM) et le complexe de la troponine (TN) (EBACHEI et ENDO, 1968).

La tropomyosine est une molécule protéique très allongée constituée de 2 sous unités (TM1 et TM2) qui s'enroulent l'une autour de l'autre. Cette tropomyosine est logée dans la gouttière élaborée par les deux chaînes de globules d'actine.

La troponine (TN) accolée à une des 2 extrémités de chaque molécule de TM, est en fait un complexe de 3 unités dont les rôles sont différents.

La troponine T (TNT) qui relie la molécule entière de TN à la TM.

La troponine C qui présente une grande affinité pour le calcium, donc le responsable de la sensibilité au Ca^{2+} des filaments fins.

La troponine I (TNI) qui exerce, en absence de Ca^{2+} , une inhibition entre l'actine et la myosine.

1.1.3. Le mécanisme de la contraction (Fig. 2 A et 2B)

Lorsque la concentration intracellulaire en calcium passe de 10^{-7}M à 10^{-5}M , l'activité ATPasique de la myosine devient maximum. La TNC fixe 4 Ca^{2+} : molécule,

ainsi la liaison TNI-Actine s'affaiblit et l'effet inhibiteur de la TNI disparaît (GILLIS, 1977).

Le complexe acto-myosine se forme et l'énergie libérée par la scission de l'ATP est convertie en un mouvement des filaments de myosine par rapport aux filaments d'actine par un mécanisme moléculaire inconnu, peut être par un changement de forme de l'extrémité globulaire de la molécule de myosine pendant qu'elle est attachée à l'actine (VANDER et al., 1977). Chaque mouvement élémentaire du complexe acto-myosine cause seulement un petit déplacement du filament fin par rapport au filament épais. Il faut donc de multiples répétitions de ce cycle de base pour entraîner le raccourcissement observé au cours de la contraction musculaire. Le pont de myosine doit donc se détacher de l'actine et s'attacher à un autre site de l'actine pour que le cycle se répète. Cette dissociation de l'actine et de la myosine est provoquée par la fixation d'une molécule d'ATP sur la myosine, fixation qui semble responsable de la rupture de la liaison entre l'actine et la myosine.



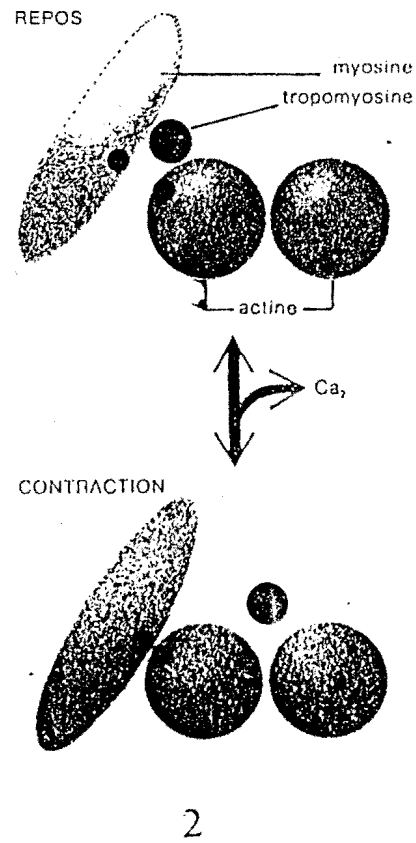
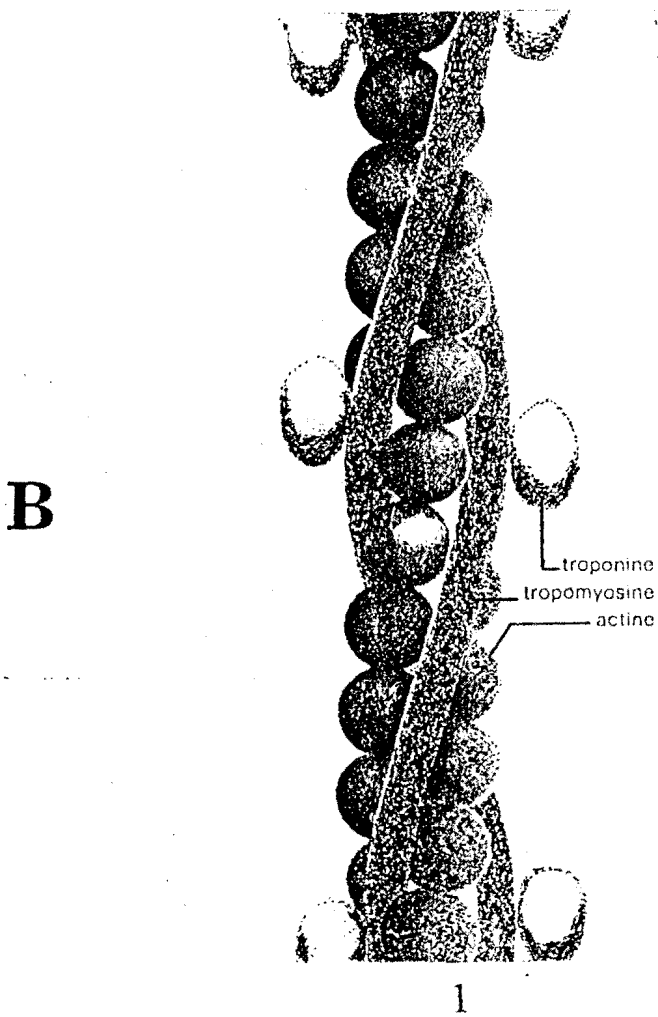
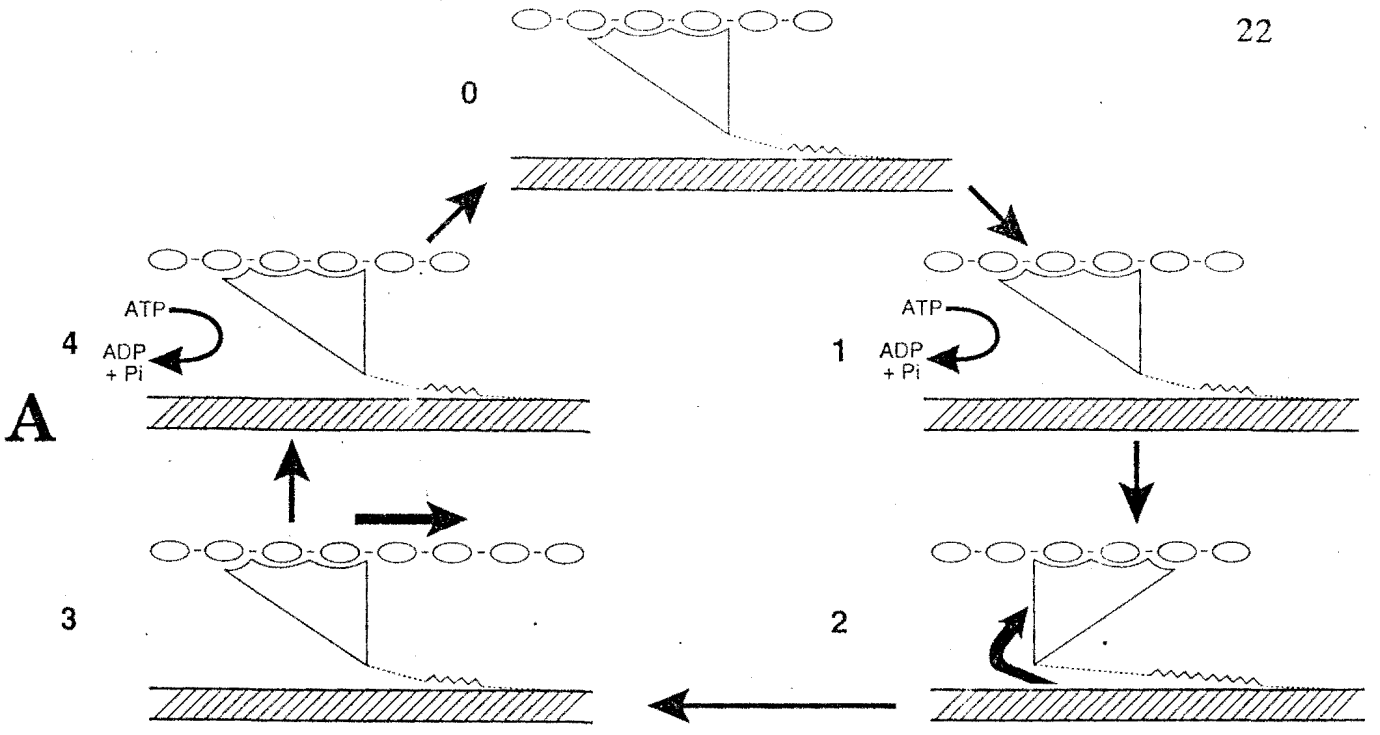
Cette réaction ramène le pont à l'état initial et lui permet de se fixer derechef sur un autre site de l'actine et de décrire un nouveau cycle de mouvement.

1.2. Le système des membranes internes et l'activation de la contraction (Fig. 1C)

1.2.1. Le système transverse (TT)

Les tubules transverses sont des invaginations de la membrane de surface qui pénètrent dans la fibre au niveau de chaque ligne Z. Ils forment un réseau continu qui parcourt chaque myofibrille. Ces tubules aplatis de 25 à 80 nm s'ouvrent à l'espace extracellulaire par des cavéoles qui augmentent de près de 70% la surface de la membrane externe.

Le tubule assure la propagation radial du signal électrique du sarcolème vers les citernes du réticulum selon un mécanisme auto-régénératif et propagé.



1.2.2. Le réticulum sarcoplasmique (RS)

Il constitue une enveloppe continue autour de chaque myofibrille d'une ligne Z à l'autre. Il est constitué du collier fenêtré et des citernes intermédiaires et terminales.

Il intervient dans la relaxation de la fibre musculaire en contraction. Pour cette relaxation, la concentration intracellulaire en calcium est réduite de l'ordre du millimole, ceci grâce à une ATPase membranaire qui transporte 2 Ca^{2+} :molécule d'ATP hydrolysée, du cytoplasme vers l'intérieur du R.S. Le calcium est fixé à un site interne ayant une faible affinité calcique. Puis une partie est transportée dans la lumière du R.S.

La rapidité du relâchement musculaire pourrait s'expliquer par l'existence de molécules qui, fixant la calcium, dissocient rapidement le complexe Ca-TNC, puis cèdent le calcium plus lentement au R.S. Les " parvalbumines " pourraient jouer ce rôle de molécules porteuses (GILLIS, 1977).

Des sites fixant le calcium avec une très grande affinité, situés à la face externe du R.S, pourraient jouer un rôle auxiliaire du " pompage " calcique.

1.2.3. La triade

La région où deux citernes sont disposées de part et d'autre d'un tubule transverse est appelée triade. 60 à 80% de la surface du système T serait ainsi en face du R.S. Le R.S émet des évaginations appelées "feet" reliés au système T par un matériau amorphe (FRANZINI et ARMSTRONG, 1970).

Pendant l'activité, ces "feets" seraient directement connectés à la membrane tubulaire (EISENBERG et EISENBERG, 1982).

Le RS et le TT peuvent échanger entre eux des ions et même des molécules non chargées (RUBIO et SPERELAKIS, 1972).

La triade a un rôle privilégié dans le couplage electro-calcique conduisant à la contraction. En effet, la libération du calcium stocké dans le RS est lié à la dépolarisation de la membrane tubulaire. La question se pose de savoir comment la membrane tubulaire dépolarisée transmet son information à la membrane du RS pour la libération du calcium interne?

Ainsi des hypothèses expliquant le mécanisme de libération du calcium proposent soit un contrôle de cette libération à partir des mouvements de charges membranaires soit un contrôle à partir des courants ioniques tubulaires (sodique et

calcique). Tous ces phénomènes sont potentiel dépendant.

1.2.4. Les mouvements de charges

SCHNEIDER et CHANDLER (1973) proposent un contrôle de la libération de calcium à partir d'un complexe de charges situé dans la membrane du tubule. Ce complexe serait en liaison mécanique avec un "bouchon" situé au niveau du RS. A cette idée, GILLY, (1981) ajoute le développement d'un courant non spécifique qui dépolarise la membrane du RS et libère le calcium séquestré.

1.2.4.1. Le mécanisme Ca "induced" - Ca "release"

Le mécanisme de libération auto-catalytique du calcium a été pressenti par BIANCHI et BOLTON (1967).

STEFANI et CHIARANDINI (1973), soutiennent l'hypothèse selon laquelle la faible quantité de calcium (100 fois plus faible que la quantité nécessaire pour activer les protéines contractiles) qui pénètre dans la cellule pendant le PA pourrait provoquer la libération d'une quantité suffisante de calcium réticulaire. En faveur de cette hypothèse, SAKAI et al., (1974) montrèrent que les ions Mn^{2+} inhibent la contraction par suppression de l'influx calcique tubulaire.

1.2.4.2. Le mécanisme de Na "induced" - Ca "release"

CAILLE et al., (1978) proposent que l'activité électrique, les ions Na^+ qui pénètre dans les canaux tubulaires pendant le PA, provoquent la libération du calcium à partir des stocks du RS. RAYMOND et POTREAU, (1980), POTREAU et RAYMOND, (1980) montrent l'existence de ce phénomène dans des solutions physiologiques riches en Na^+ .

2. Les étapes du couplage excitation-contraction (Fig. 3)

On appelle couplage excitation-contraction, les mécanismes par lesquels le signal électrique de la membrane déclenche les phénomènes physico-chimiques de la contraction et dont le médiateur est le calcium.

GILLIS en 1977, décompose le couplage excitation-contraction en neuf étapes

successives.

1. Le PA sarcolémmique s'accompagne de perturbations ioniques (symbolisées par un cercle avec des flèches).

2. Le PA pénètre radialement à l'intérieur de la fibre par le tubule transverse (TT).

3. Le signal activateur est transmis via les projections liant les citernes du réticulum aux tubules selon les trois mécanismes possibles décrits dans les paragraphes précédents (les mouvements de charge, Ca²⁺-induced-Ca²⁺-release et Na⁺-induced-Ca²⁺-release).

4. Le réticulum sarcoplasmique libère le calcium stocké.

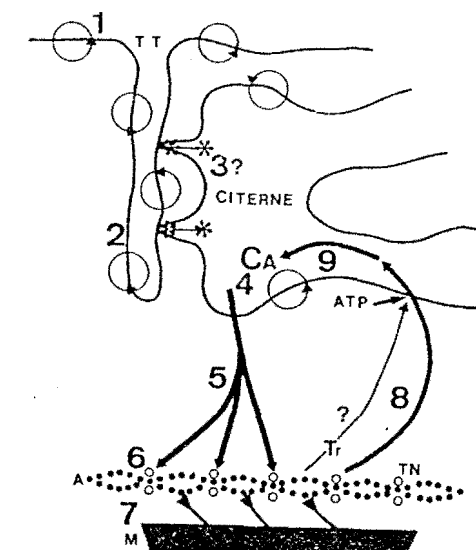
5. le calcium libéré diffuse dans l'espace interfilamentaire

6. Il atteint les myofilaments où il est fixé par la TNC (TN) ou/et la myosine.

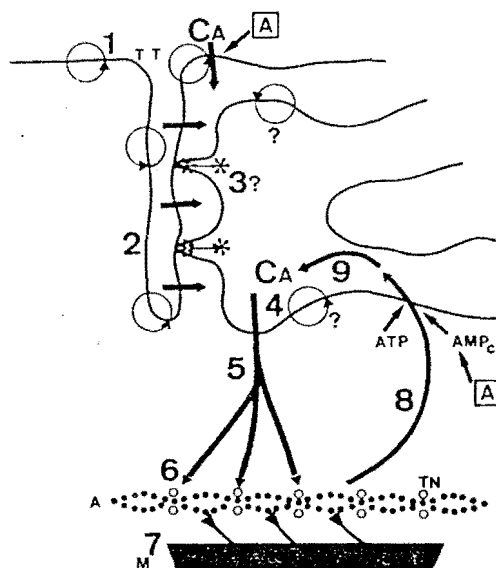
7. Il y a formation du complexe acto-myosine conduisant à la contraction.

8. l'abaissement de la $[Ca]_i$ conduisant à la relaxation fait intervenir le réticulum sarcoplasmique et peut être aussi la mitochondrie capable d'accumuler le calcium. Le calcium pourrait parvenir au RS, lié à des molécules transporteuses (Tr?).

9. Enfin le calcium est réaccumulé dans les citernes terminales pendant la période post-contractile.



MUSCLE SQUELETTIQUE



COEUR

Figure 3: Les différentes étapes du couplage excitation-contraction dans les fibres striées squelettiques et cardiaques.

(D'après GILLIS, 1977)

II. LA RESPIRATION ET LE SYSTEME RESPIRATOIRE

On entend par respiration la réaction métabolique de l'oxygène avec les substrats de l'organismes et les échanges gazeux entre les cellules d'un organisme et le milieu extérieur.

En effet, la plupart des cellules du corps humain tirent la totalité de leur énergie des réactions chimiques mettant en jeu l'oxygène. Il faut, par ailleurs, que ces mêmes cellules éliminent le principal déchet final résultant des ces oxydations: le gaz carbonique.

Le terme système respiratoire ne se rapporte qu'aux structures qui sont intéressées dans les échanges gazeux entre le sang et l'extérieur et c'est ce système respiratoire qui fera l'objet de cette étude.

1. Organisation du système respiratoire

L'appareil respiratoire comprend les poumons, la série des voies aériennes reliant les poumons au nez et à la bouche et les structures thoraciques responsables des mouvements assurant l'entrée et la sortie d'air des poumons.

Les poumons sont dépourvus de muscles et se comportent, par conséquent, comme des ballons élastiques passifs n'ayant aucune possibilité intrinsèque d'augmenter leur volume. C'est l'action du diaphragme (qui est un muscle squelettique) et celle des muscles déplaçant les côtes (muscles intercostaux) qui assurent l'expansion pulmonaire.

Pour que l'air atteigne les poumons, il doit d'abord traverser une série de conduits aériens reliant les poumons au nez et à la bouche. L'air qui pénètre par le nez ou la bouche arrive au pharynx puis au larynx. Le larynx s'ouvre dans un long conduit (la trachée) qui, à son tour, se divise en deux bronches, chacune entrant dans un poumon. A l'intérieur des poumons, ces bronches souches se divisent en des conduits de plus en plus petits (les bronchioles) pour aboutir finalement aux conduits les plus petits: les canaux alvéolaires d'où l'air passe enfin dans les alvéoles qui sont des minuscules sacs en forme de gobelets. Les parois des alvéoles sont formées de mailles lâches de fibres de tissu élastique, revêtues d'une mince couche d'épithélium. De nombreux capillaires courent dans ces parois; leur revêtement endothélial s'applique étroitement contre l'épithélium alvéolaire et n'en est séparé que par une fine couche d'interstitium. Ainsi le sang d'un capillaire n'est séparé de l'air d'une

alvéole que par une barrière extrêmement mince ($0,2\mu\text{m}$ comparé à $7\mu\text{m}$ qui est le diamètre moyen d'un globule rouge). Chez l'homme il y a 300 millions d'alvéoles et la surface totale des alvéoles en contact avec les capillaires est de 70m^2 . Cette immense surface, jointe à la minceur de la barrière, permet l'échange rapide de grande quantité d' O_2 et de CO_2 (Fig. 4).

2. Le mécanisme de la respiration

La respiration consiste en une inspiration qui est une entrée d'air (O_2) atmosphérique dans les poumons et une expiration qui est une sortie d'air (CO_2) du poumon vers l'environnement extérieur.

2.1. L'inspiration

Juste avant que l'inspiration ne commence, c'est à dire à la fin de l'expiration précédente, les muscles respiratoires se relâchent et il n'y a pas passage d'air. La pression intrapleurale est inférieure à la pression atmosphérique. La pression intra-alvéolaire, c'est à dire la pression d'air à l'intérieur des alvéoles, est exactement égale à la pression atmosphérique parce qu'il n'y a pas de débit et que les alvéoles sont, par l'intermédiaire des voies aériennes, en libre communication avec l'atmosphère. La contraction du diaphragme et des muscles intercostaux marquent le début de l'inspiration. Lorsque le diaphragme se contracte, son dôme s'abaisse dans l'abdomen, augmentant ainsi le volume de la cage thoracique. En même temps, les muscles intercostaux qui s'insèrent sur les côtes, se contractent et en entraînant les côtes vers le haut et vers l'extérieur provoquent un accroissement supplémentaire du volume de la cage thoracique. Quand la cage thoracique amorçe le mouvement qui tend à l'éloigner de la surface pulmonaire, la pression du liquide intrapleurale diminue subitement. En conséquence, la différence entre les pressions intra-alvéolaire et intrapleurale devient plus grande et la paroi externe du poumon suit le mouvement d'expansion.

Ainsi, lorsque les muscles inspiratoires augmentent les dimensions thoraciques, la variation de la pression intrapleurale qui en résulte oblige les poumons à augmenter eux aussi de volume. Cette distension des poumons fait que les voies aériennes et les alvéoles se dilatent. Au fur et à mesure que les alvéoles se distendent, la pression de l'air qu'elles contiennent diminue et devient inférieure à la pression

barométrique: d'où, une entrée d'air de l'atmosphère dans les alvéoles qui dure jusqu'à ce que la pression intraalvéolaire devienne égale à la pression atmosphérique. Ainsi, lorsque les poumons se distendent, ils aspirent littéralement l'air.

2.2. L'expiration

L'inspiration entraîne un étirement à la fois du tissu élastique de poumon et de la paroi thoracique. Lorsque la contraction des muscles inspiratoires cesse et que ces muscles se relâchent, les tissus étirés reviennent à leur longueur initiale. Le relâchement des tissus élastiques renverse rapidement et complètement le processus inspiratoire. Les ressorts que constituent le thorax et les poumons reviennent à leur dimension de départ. Le gaz alvéolaire se trouve donc comprimé, de telle sorte que sa pression devient supérieure à la pression atmosphérique et le gaz s'écoule des alvéoles vers l'atmosphère.

Dans certaines conditions, l'expiration peut être facilitée par la contraction d'un autre groupe de muscles intercostaux et abdominaux qui diminuent les dimensions thoraciques. Les muscles abdominaux participent à ce mécanisme en augmentant la pression intra-abdominale et en renforçant le mouvement de remonter du diaphragme dans le thorax.

3. La régulation de la respiration (Fig. 5)

Comme les muscles cardiaques, à l'état normal, les muscles inspiratoires se contractent de manière rythmique. Cependant, le diaphragme et les muscles intercostaux sont des muscles squelettiques ordinaires qui ne peuvent pas se contracter à moins que des nerfs ne les stimulent. Ainsi, la ventilation dépend entièrement de la stimulation périodique des muscles respiratoires par le nerf phrénique (se rendant au diaphragme) et par les nerfs intercostaux (se rendant aux muscles intercostaux). C'est donc une décharge rythmique de ces neurones situés dans le bulbe qui est responsable de l'automatisme de la respiration.

Deux mécanismes nerveux distincts contrôlent la respiration: l'un est responsable du contrôle volontaire, l'autre du contrôle automatique. Le système volontaire est localisé dans le cortex cérébral et le système automatique est localisé dans la protubérance et dans le bulbe.

Les motoneurones des muscles expiratoires sont inhibés lorsque ceux qui

commandent les muscles inspiratoires sont actifs et réciproquement.

Il y a d'autres mécanismes régulateurs (chimique et non chimique) qui interviennent dans l'ajustement de la ventilation.

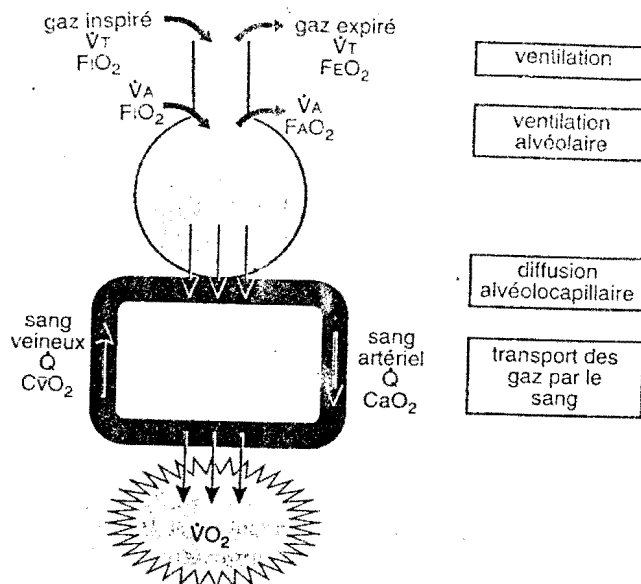


Figure 4 : Principales étapes du trajet de l' O_2 depuis l'atmosphère jusqu'aux tissus

La ventilation est nommée V_T et la ventilation alvéolaire V_A , tant en inspiration qu'en expiration. Q est le débit sanguin. F_iO_2 , F_eO_2 , F_{AO_2} sont les concentrations en oxygène respectivement dans les gaz inspiré, expiré et alvéolaire. C_vO_2 et C_aO_2 sont les concentrations dans le sang veineux mêlé et le sang artériel. (D'après Alain HARF, 1996).

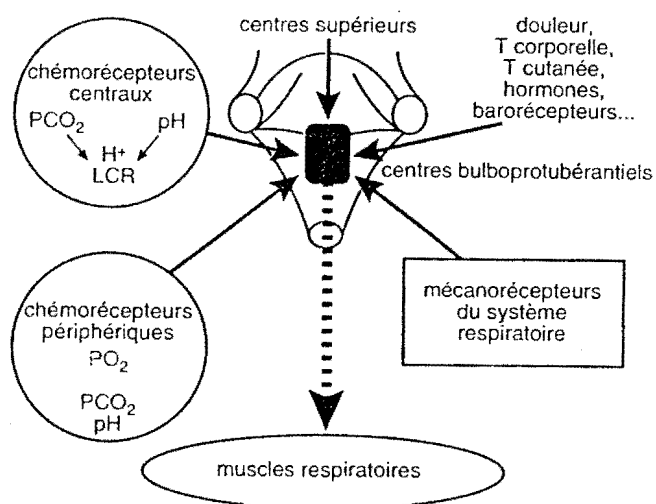


Figure 5 : Facteurs de contrôle de la ventilation

(D'après Alain HARF, 1996).

III. LE COEUR

Le coeur est un organe musculaire qui a pour unique fonction de pomper le sang et de l'envoyer à travers les différents organes, chez les êtres vivants supérieurs.

1. Anatomie et ultrastructure

1.1. Anatomie

Le coeur est un organe musculaire situé dans la cage thoracique. Il est recouvert d'un sac fibreux, le péricarde. Ses parois sont constituées d'un muscle: le myocarde.

Le coeur de mammifère est divisé longitudinalement en deux moitiés, droite et gauche, chacune comprenant deux chambres, l'oreillette et le ventricule. Les cavités auriculaire et ventriculaire d'un même côté du coeur communiquent entre elles, mais les chambres droites ne communiquent pas directement avec les chambres gauches. Ainsi les oreillettes droite et gauche et les ventricules droit et gauche sont distincts. Des valves auriculo-ventriculaires (valves AV), situées entre les cavités auriculaire et ventriculaire de chaque hémicoeur, permettent au sang de s'écouler de l'oreillette vers le ventricule mais non du ventricule vers l'oreillette. Les valves AV droite et gauche s'appellent respectivement valve tricuspide et mitrale.

Le coeur de crapaud n'a qu'un seul ventricule.

Le sang chargé de CO₂ arrive des tissus au coeur par les veines caves (inférieure et supérieure) dans l'oreillette droite et le sang passe de l'oreillette droite au ventricule droit par la valve tricuspide. Le ventricule droit se contracte et envoie le sang dans l'artère pulmonaire puis aux poumons où s'effectuent les échanges gazeux. Le sang chargé de O₂ revient au coeur par les veines pulmonaires dans l'oreillette gauche et le sang passe de l'oreillette gauche au ventricule gauche par la valve mitrale. Le ventricule gauche se contracte et envoie le sang riche en O₂ dans l'aorte puis vers les tissus. Des tissus, le sang chargé de CO₂ revient au coeur par les veines caves.

Nous pouvons ainsi, dresser la liste des structures anatomiques que le sang traverse en passant des veines systémiques aux artères systémiques: veines caves supérieures et inférieure, oreillette droite, ventricule droit, artères, artérioles, capillaires, veinules et veines pulmonaires, oreillette gauche, ventricule gauche, aorte.

La force motrice responsable de l'écoulement du sang vient uniquement de la contraction du muscle cardiaque.

1.2. Ultrastructure (Fig. 6 et 7)

Les parois des oreillettes et des ventricules sont constituées de couches de muscle cardiaque, accolées solidement entre elles qui s'enroulent sur elles mêmes pour délimiter les chambres contenant le sang.

Le muscle cardiaque a des propriétés semblables à celles d'un muscle strié et d'un muscle lisse. C'est un muscle strié ayant des myofibrilles contenant des filaments épais de myosine et des filaments fins d'actine, tels qu'on les décrit dans le muscle squelettique. La contraction s'y fait par glissement des filaments.

Les cellules cardiaques sont considérablement plus courtes que les fibres squelettiques, longues et cylindriques. Le prolongement des cellules adjacentes se joignent à leurs extrémités au niveau des disques intercalaires; ces disques présentent des zones de quasi fusion des membranes dites tight junctions (jonctions de type serré) qui permettent aux PA de se propager d'une cellule à l'autre.

Le RS y est bien développé. Les PA de la membrane des cellules du muscle cardiaque entraînent la libération du calcium par le RS et, par voie de conséquence, l'activation du système contractile de l'actomyosine. L'apport incessant d'oxygène est nécessaire pour que le système contractile soit approvisionné en ATP. Les cellules cardiaques privées d'oxygène même pour 30s seulement cessent de se contracter.

En plus du type habituel de cellules cardiaques, certaines zones du coeur contiennent des cellules musculaires spécialisées qui se présentent différemment et qui jouent un rôle essentiel dans l'excitation normale du coeur. Elles forment un réseau qui est le système conducteur du coeur, composé du noeud sinuso-auriculaire ou sinusal (ou noeud de KEITH et FLACK), du noeud auriculo-ventriculaire (ou noeud d'ASHOFF-TAWARA), le faisceau de HIS et le réseau de PURKINJE. Ces cellules sont autorythmiques c'est à dire qu'elles sont capables d'auto-excitation spontanée et rythmique. Ces cellules entrent en contact avec les fibres banales du muscle cardiaque par des jonctions de type serré qui permettent le passage des PA d'une cellule à l'autre.

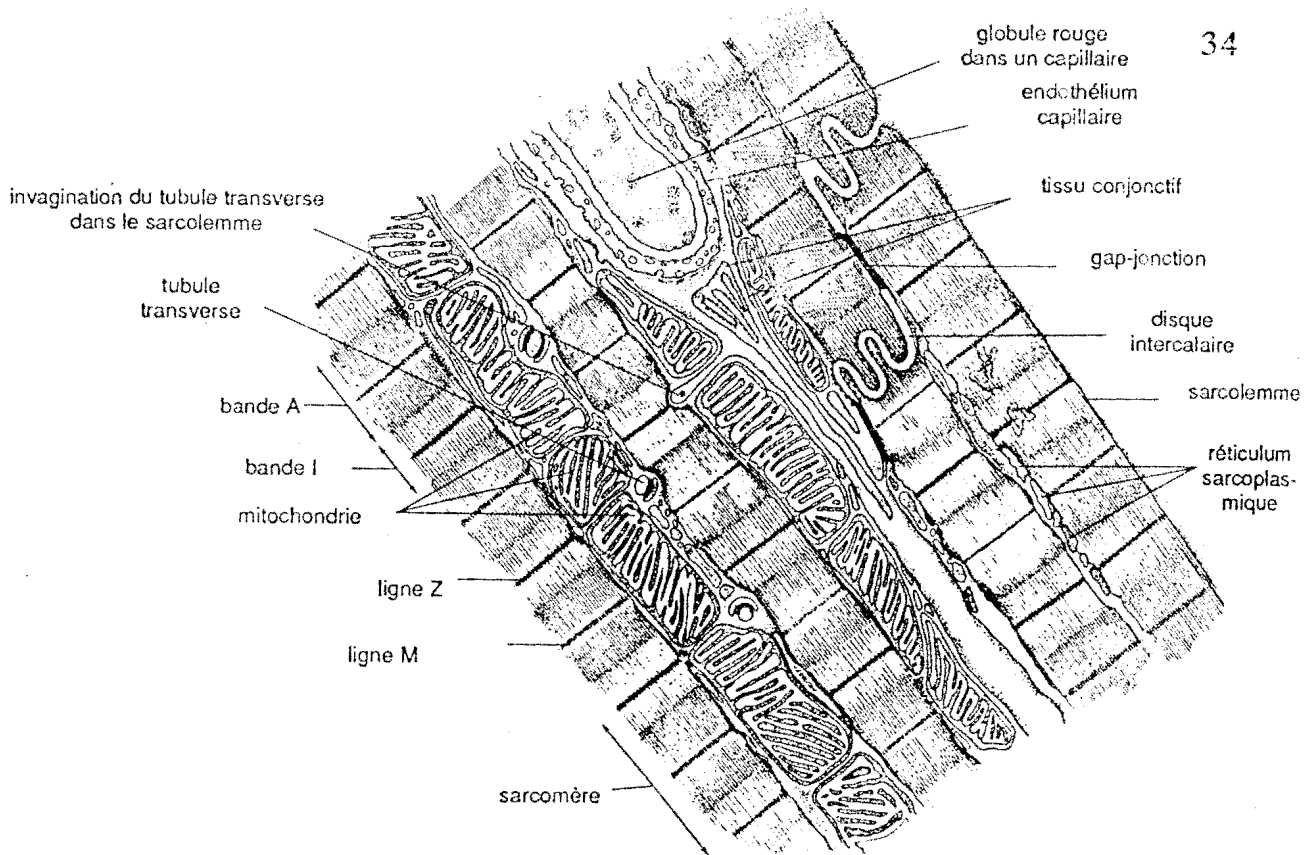


Figure 6 : Tissu myocardique ventriculaire

D'après BERNE, ROBERT M. et LEVY, MATTHEW N., *Physiology*, ed. 2, 1988, The C.V. Mosby Co, St. Louis, USA, reproduit par SEROUSSI, S.; LEVY, B. et MARTINEAUD, J. P., 1991.

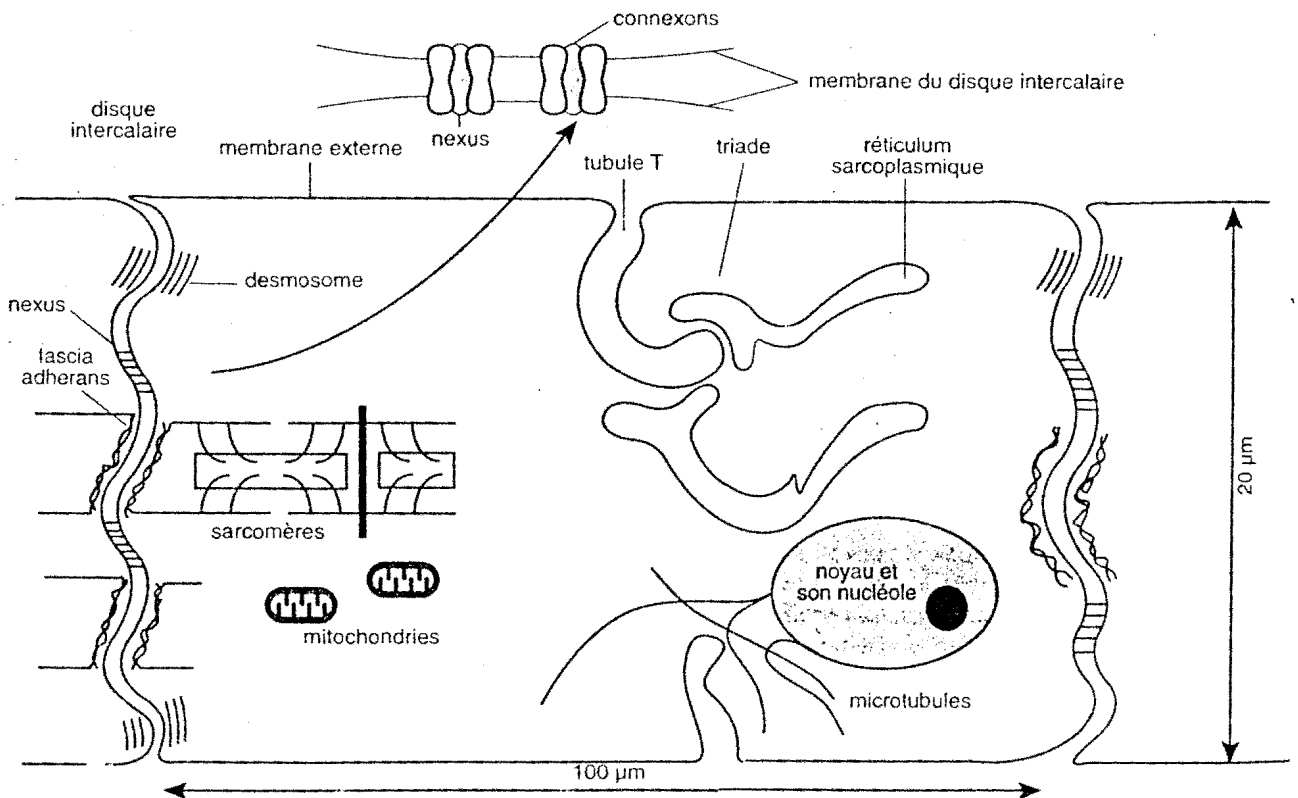


Figure 7 : Myocyte cardiaque de rat adulte. (Le schéma n'est pas à l'échelle.)

(D'après SWYNGHEDAUW, 1996).

2. Mécanisme du fonctionnement cardiaque et origine de la contraction cardiaque

2.1. Evénements mécaniques de la révolution cardiaque

L'unique fonction du coeur est de pomper le sang et de l'envoyer à travers les différents organes; la contraction cardiaque remplit ce rôle par un mécanisme de contraction et relaxation des oreillettes et ventricules appelé révolution cardiaque: Les oreillettes se contractent d'abord, suivies rapidement de la contraction des ventricules. La systole est le nom donné à la période de contraction ventriculaire; la diastole est la période de relâchement ventriculaire.

A la fin de la diastole, oreillette et ventricule sont en état de relâchement; la pression dans l'oreillette est très largement supérieure à celle du ventricule (parce que le sang se déverse des veines dans l'oreillette; par conséquent, les valves AV sont ouvertes et le sang passe de l'oreillette dans le ventricule). Le ventricule reçoit le sang de l'oreillette tout au long de la diastole et pas seulement au moment où l'oreillette se contracte. Au repos, 80% environ du remplissage ventriculaire se fait avant la contraction auriculaire. A la fin de la diastole, l'oreillette se contracte et un petit volume de sang se trouve ainsi encore ajouté au ventricule. La quantité de sang contenue dans le ventricule juste avant la systole s'appelle le volume télé-diastolique.

Pendant la systole, le ventricule se contracte et comprime le sang qu'il contient. Les valves entre les ventricules et artère pulmonaire et l'aorte restent fermées et cette phase initiale de la systole est appelée contraction ventriculaire isovolumétrique. Cette phase brève prend fin et les valves s'ouvrent en produisant l'éjection ventriculaire en envoyant le sang soit dans l'aorte (pour le ventricule gauche) ou dans l'artère pulmonaire (pour le ventricule droit). Le ventricule ne se vide pas complètement; la quantité de sang restant après l'éjection est appelée volume télésystolique.

A la fin de la contraction, le muscle ventriculaire se relâche rapidement. La pression ventriculaire est encore supérieure à la pression auriculaire de sorte que les valves AV restent fermées. Cette phase de début de la diastole est appelée relâchement ventriculaire isovolumétrique. Elle se termine quand la pression ventriculaire tombe au dessous de la pression auriculaire; les valves AV s'ouvrent alors et le remplissage ventriculaire commence.

2.2. Origine de la contraction cardiaque

Les cellules autorythmiques se contractent de façon autonome à des rythmes différents. Les jonctions de type serré permettent la généralisation de proche en proche de la contraction de l'ensemble des cellules autorythmiques. Mais toutes les cellules sont excitées à la fréquence imposée par la cellule douée du rythme autonome le plus rapide. Les PA engendrés par les cellules donnent naissance à un PA unique qui se propage.

Au niveau du coeur, la zone au rythme inhérent le plus rapide est une petite masse de cellules myocardiques spécialisées, logée dans la paroi auriculaire droite près de l'abouchement de la veine cave supérieure. Cette structure appelée le noeud sinuso-auriculaire (SA) est le pacemaker (l'entraîneur du rythme) normal de tout le coeur.

Du noeud SA, l'onde d'excitation s'étend ainsi à toutes les cellules myocardiques banales de l'oreillette droite en se propageant de cellule à cellule au niveau des tight junctions. L'influx du noeud SA est conduit aussi à l'oreillette gauche par un faisceau de fibres spécialisées.

A la base de l'oreillette droite, tout près de la paroi séparant les ventricules (septum interventriculaire), l'onde d'excitation rencontre une seconde masse de cellules spécialisées, le noeud auriculo-ventriculaire (AV). L'excitation ne peut passer des oreillettes aux ventricules que par l'intermédiaire du noeud AV. La propagation des PA à travers le noeud AV est retardé d'approximativement 0,1s; ce retard permet aux oreillettes de se contracter complètement et de vider leur contenu dans le ventricule. L'onde d'excitation se propage du noeud SA au noeud AV essentiellement par des fibres myocardiques banales.

Après le noeud AV, les influx cheminent rapidement le long des fibres myocardiques spécialisées (faisceau de HIS et le réseau de PURKINJE) et s'étendent à tout le myocarde ventriculaire droit et gauche, assurant ainsi la contraction des ventricules.

3. La pression sanguine artérielle

On appelle pression sanguine artérielle, l'action exercée par le sang sur la paroi de l'artère. C'est STEPHEN HALES qui, en 1732, a démontré que le sang se trouvait sous pression dans les artères.

La pression qui règne dans les artères peut s'exprimer, en première approximation, en fonction de la loi de POISSEUILLE.

$$D = \frac{(P_1 - P_2) \times Q^2}{L \times n \times 8M} \quad \text{avec} \quad P_1 - P_2 = \frac{V_m \times L \times n \times 3M}{Q^2}$$

D est le débit

$P_1 - P_2$ représente la différence entre les pressions des points initial et final

V_m = le débit (volume par minute)

Q = la surface de la section transversale du conduit

L = la longueur du système tubulaire

n = la viscosité du liquide

8M est une constante

La pression sanguine artérielle dépend donc des caractéristiques de la pompe cardiaque intervenant dans la valeur du débit (fréquence, énergie des contractions), de la résistance à l'écoulement présentée par les vaisseaux, de la quantité et de la viscosité du sang.

La pression sanguine artérielle se maintient dans l'organisme à une valeur sensiblement constante; la contraction des ventricules éjecte pendant la systole du sang dans les artères. Si une égale quantité de sang quittait en même temps les artères pour gagner les artérioles, le volume total de sang dans les artères resterait constant et la pression artérielle ne changerait pas. Mais ce n'est pas le cas, car un volume de sang égal seulement au tiers du volume d'éjection systolique quitte les artères pendant la systole. Le volume en excès distend les artères et augmente par là, la pression artérielle. Lorsque la contraction ventriculaire cesse, les parois artérielles étirées retournent passivement à leur état antérieur et la pression artérielle continue de faire passer le sang dans les artérioles. Quand le sang quitte les artères, la pression diminue lentement, mais la contraction ventriculaire suivante survient alors qu'il y a encore une quantité suffisante de sang dans les artères pour distendre leur paroi au moins partiellement de sorte que la pression artérielle ne tombe jamais à zéro.

La pression maximale est atteinte pendant le pic de l'éjection ventriculaire et elle est appelée pression systolique. La pression minimale est observée juste avant la contraction ventriculaire; elle est appelée pression diastolique. La différence entre les deux est appelée pression différentielle.

4. L'électrocardiogramme (E C G)

Le coeur est le centre d'une activité intense que l'on peut enregistrer à distance et à travers la peau à l'aide d'électrodes périphériques. L'électrocardiogramme (ECG) est essentiellement un moyen d'appréhender les événements électriques dont le coeur est le siège. Les PA des muscles cardiaques peuvent être considérés comme des battements qui fournissent un courant se transmettant à tous les liquides de l'organisme. Ces courants produisent à la surface du corps des DDP que l'on peut recueillir en appliquant des électrodes en différents points du corps.

L'étude analytique des variations de potentiel accompagnant la révolution cardiaque est réalisée par l'ECG. Ainsi l'ECG permet d'enregistrer les impulsions électriques qui déclenchent la contraction cardiaque.

Les tracés d'un ECG présentent plusieurs accidents nommés P, QRS, T.

L'enregistrement simultané des tracés internes et externes (Fig. 8) a permis de préciser que le complexe QRS est contemporain de la dépolarisation ventriculaire et que l'onde T correspond à la repolarisation ventriculaire.

Dans les conditions physiologiques, l'influx naît à partir du noeud SA de manière périodique et automatique sans intervention cérébrale. Cette impulsion électrique déclenchée par le noeud SA est à l'origine de la stimulation cardiaque. Cette onde de dépolarisation s'étend en tache d'huile par l'intermédiaire des faisceaux internodaux et stimule d'abord les oreillettes, entraînant leur contraction qui est enregistrée et représentée par l'onde P.

L'impulsion atteint le deuxième centre automatique, le noeud AV. À ce niveau il se produit une pause permettant le passage du sang dans les ventricules. Après la pause, le noeud AV est stimulé et transmet l'influx aux cellules myocardiques ventriculaires à travers le faisceau de HIS et le réseau de PURKINJE, aboutissant à la dépolarisation puis à la contraction des ventricules, donnant le complexe QRS sur le tracé.

Après chaque dépolarisation, il y a repolarisation. L'onde de repolarisation est tellement petite au niveau des oreillettes qu'elle n'apparaît pas sur le tracé. La repolarisation ventriculaire est représentée par l'onde T.

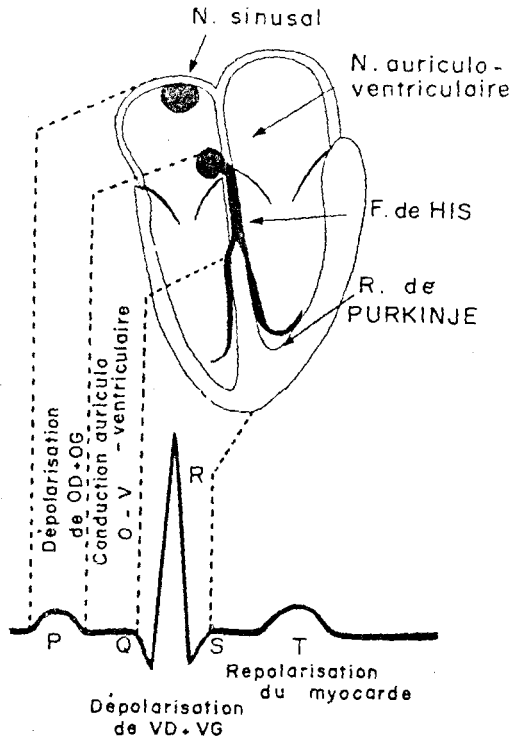
Au total, l'onde P représente la dépolarisation auriculaire ou atriale. Le complexe QRS caractérise la dépolarisation ventriculaire et l'onde T, la repolarisation ventriculaire.

FIGURE 8

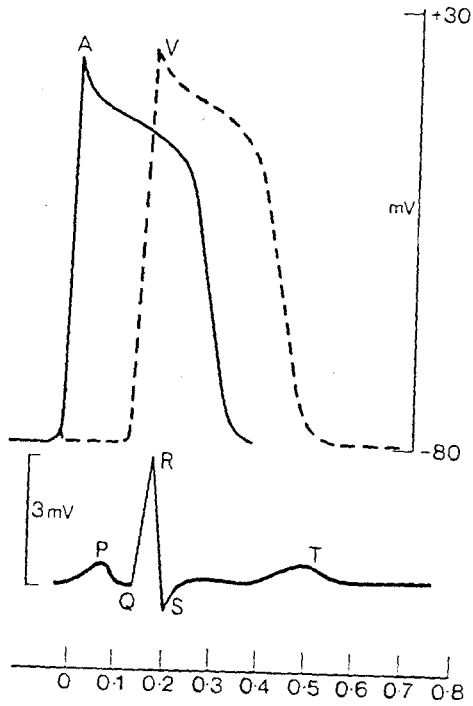
*A : Relation entre l'ECG et les différents systèmes de conduction cardiaque
(D'après RUCKEBUSCH, 1981)*

*B : Enregistrement simultané de l'ECG et des potentiels d'action auriculaire et
ventriculaire
(D'après SAMSON WRIGHT, 1973)*

A



B



5. Régulation du fonctionnement cardiaque

Le noeud SA est le pacemaker (l'entraîneur du rythme) du coeur. La décharge rythmique du noeud SA se produit spontanément en l'absence totale d'influences extérieures, nerveuses ou hormonales. cependant, elle est constamment sous l'influence des nerfs et des hormones. Un grand nombre de fibres parasympathiques et sympathiques se terminent sur le noeud SA comme d'ailleurs sur d'autres zones du système conducteur. Les fibres parasympathiques qui se rendent au coeur cheminent dans les nerfs vagues (X). La stimulation de ces nerfs provoque un ralentissement du coeur et si elle est suffisamment forte, l'arrêt du coeur pendant quelques instants. Les effets des nerfs sympathiques sont exactement inverses. La stimulation du nerf augmente la fréquence cardiaque, tandis que la section des fibres sympathiques ralentit le coeur. Enfin, la section des fibres parasympathiques provoque une augmentation de la fréquence. Au repos, influence parasympathique serait dominant.

Des facteurs autres que nerveux peuvent aussi modifier la fréquence cardiaque. L'adrénaline (qui est un médiateur sympathique), hormone libérée par la surrénale, accélère le coeur.

La fréquence cardiaque est aussi sensible à beaucoup d'autres facteurs tels que la température, la concentration plasmatique en électrolytes et des hormones autres que l'adrénaline. Cependant ils sont en général de moindre importance. Il faut retenir que la fréquence cardiaque est contrôlée en premier lieu et de façon très précise par un balancement entre les effets cardio-modérateurs de la décharge parasympathique et les effets cardioaccélérateurs de la décharge sympathique, les deux agissant sur le noeud SA.

Les nerfs sympathiques se distribuent non seulement au noeud SA et au système conducteur mais aussi à toutes les cellules du myocarde. Le médiateur sympathique, la noradrénaline, a pour effet d'augmenter la contractilité ventriculaire (et auriculaire), définie comme la force de contraction développée par la fibre musculaire à partir d'une longueur initiale donnée.

L'adrénaline circulante produit des modifications de la contractilité semblables à celles induites par les nerfs sympathiques cardiaques. Le mécanisme par lequel l'adrénaline et la noradrénaline augmentent la contractilité comporte probablement une libération accrue de calcium pendant l'excitation. Les nerfs parasympathiques cardiaques, par contre, ont relativement peu d'effet sur la contractilité ventriculaire.

Les organes vitaux (cerveau, coeur) doivent recevoir en toutes circonstances, un débit adéquat de sang. La régulation de la pression artérielle est donc nécessaire pour non seulement assurer un débit de sang adéquat aux organes vitaux mais aussi ajuster le débit total à l'ensemble des besoins de l'organisme. En résumé, la régulation de la pression artérielle se fait à la fois par le contrôle du débit cardiaque et de la résistance artériolaire. La pression artérielle peut s'élever par augmentation soit du débit cardiaque total, soit de la résistance périphérique totale, c'est à dire de la diminution du diamètre artériolaire.

Le principal centre de contrôle cardio-vasculaire est situé dans le bulbe d'où son nom de centre bulbaire cardio-vasculaire. Ce centre est absolument essentiel dans la régulation de la pression sanguine. Son fonctionnement est caractérisé par une innervation réciproque. Lorsque les nerfs parasympathiques du coeur sont stimulés, les nerfs sympathiques se rendant au coeur, aux artéioles et aux veines sont habituellement inhibés en même temps. Le coeur, par conséquent, est ralenti par deux phénomènes simultanés: l'inhibition de l'activité sympathique sur le noeud SA et le renforcement de l'activité parasympathique sur ce même noeud. L'inverse est aussi vrai dans l'accélération du coeur car l'inhibition parasympathique et la stimulation sympathique sont habituellement commandées simultanément. Par contre, les ventricules, c'est à dire le muscle cardiaque, et le muscle lisse artériolaire et veineux, ne reçoivent qu'une innervation sympathique. cependant, l'activité nerveuse au niveau de ces muscles peut être abaissée au-dessous de la normale par inhibition de l'activité sympathique de base.

D'autres zones du cerveau, en particulier de l'hypothalamus, exercent une influence importante sur la pression sanguine, mais elles exercent leurs effets par l'intermédiaire des centres bulbaires par interconnexions sympathiques. C'est par ces voies que des facteurs tels que la faim, la douleur, la colère, la température et beaucoup d'autres peuvent modifier la pression sanguine.

Pour le contrôle de la pression artérielle par des décharges sympathique et parasympathique, le centre bulbaire cardio-vasculaire reçoit l'information des récepteurs par l'intermédiaire des voies afférentes. Les plus importants sont les récepteurs artériels d'étirement très sensibles à la pression.

Au niveau du sinus carotidien et de l'arc aortique, la paroi de l'artère est plus fine qu'ailleurs et contient un grand nombre de terminaisons nerveuses très sensibles à l'étirement et à la déformation. Le sinus carotidien et l'arc aortique se comportent comme des récepteurs de pression (barorécepteurs). Les terminaisons nerveuses se

rassemblent pour former un nerf afférent qui aboutit au bulbe où les fibres font synapses avec les neurones du centre cardio-vasculaire.

Une élévation de la pression artérielle augmente la fréquence de décharge des barorécepteurs du sinus carotidien et de l'arc aortique; ces influx cheminent par les nerfs afférents jusqu'au bulbe et par synapses appropriées atteignent les centres cardio-vasculaires; ils induisent:

- Un ralentissement du cœur en diminuant la décharge sympathique et en augmentant la décharge parasympathique;

- Un affaiblissement de la contractilité myocardique causé par la diminution de la décharge sympathique sur la fibre cardiaque.

- Une vasodilatation artériolaire par la diminution de la fréquence de la décharge sympathique au muscle lisse artériolaire;

- Une dilatation veineuse par la diminution de la décharge sympathique au muscle lisse veineux.

La résultante de toutes ces actions est un débit cardiaque abaissé (diminution de la fréquence et du volume systolique), une résistance périphérique diminuée et, par conséquent un retour de la pression artérielle à la normale.

Il existe aussi d'autres barorécepteurs au niveau des grosses artères, des grosses veines et des parois cardiaques mêmes.

L'aorte et les carotides contiennent des structures spécialisées appelées chémorécepteurs, sensibles aux concentrations artérielles en oxygène mais aussi aux concentrations en gaz carbonique et en ion hydrogène. Ils envoient des informations aux centres bulbaires cardio-vasculaires et le résultat de leur action est tel que la pression tend à être augmentée de manière réflexe par la diminution de l'oxygène artériel.

En résumé, les centres cardio-vasculaires bulbaires sont des centres qui intègrent réellement toutes les informations qu'ils reçoivent des barorécepteurs, des chémorécepteurs, des récepteurs sensoriels périphériques de toutes sortes (douleur, froid, etc.) et des centres situés beaucoup plus haut, en particulier de l'hypothalamus. Par conséquent, il n'est pas surprenant qu'à tout instant la pression artérielle reflète la réponse résultant de toutes ces entrées.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. MATERIEL BIOLOGIQUE

Il se compose des animaux qui ont servi à l'expérimentation (souris, cobaye, lapin, crapaud); le serpent (*Bitis arietans*) duquel nous avons prélevé le venin et de la plante (*Annona senegalensis*) utilisée comme antivenin.

Une partie des animaux utilisés pour l'expérimentation proviennent de l'animalerie de l'UFR Biosciences où ils sont entretenus dans des bonnes conditions de température, d'hygiène et d'alimentation. L'autre partie d'animaux qui sont achetés dans le commerce sont acclimatés pendant quelques jours à l'animalerie pour qu'ils bénéficient des mêmes conditions d'élevage afin de réguler et d'harmoniser leurs états physiologiques avant les expérimentations. Les serpents dont *Bitis arietans* sont élevés au Serpentarium de l'Institut Pasteur d'Adiopodoumé.

A. Matériel animal

1. Les souris

Les souris blanches de souche SWISS variété Albinos âgées de quatre à six semaines et pesant entre 20 et 30g sont utilisées pour les tests toxicologiques. Elles proviennent de l'élevage de l'Institut Pasteur d'Adiopodoumé.

2. Les crapauds

Les crapauds (*Bufo regularis*) sont attrapés dans les broussailles autour de l'animalerie. Ils sont utilisés pour l'étude de la contraction du coeur "in situ" et l'étude de l'activité électrique de la préparation nerf-muscle (nerf sciatique-muscle gastrocnémien).

3. Les cobayes

Les cobayes (*Cavia porcellus*) sont achetés dans le commerce. Ils pèsent entre 450 et 650g et sont utilisés pour l'étude de la pression sanguine carotidienne au BECKMAN et l'étude de l'activité électrique globale du coeur (ECG).

4. Les lapins

Les lapins (*Oryctolagus cuniculus*) (Léporidés) proviennent du commerce et pèsent en moyenne 2 kg. Ils sont utilisés pour l'étude de la pression artérielle au manomètre de LUDWIG et l'étude de la respiration.

5. la vipère (*Bitis arietans*)

Bitis arietans est utilisé pour le prélèvement de son venin.

Bitis arietans appelé vipère heurtante ou vipère hébraïque est un serpent solénoyphie qui appartient à la famille des Vipéridés.

Les vipères heurtantes sont les vipères africaines les plus remarquables et parmi les plus dangereuses. On les trouvent du sud du Maroc au Cap mais surtout au sud du continent noir. Ce sont les serpents venimeux les plus largement répandus en Afrique. Ainsi, leur vaste distribution et leur fréquence en font les plus meurtriers des serpents africains (PETZOLD, 1974).

Bitis arietans mesure 1m à 1,5m. Son corps est jaunâtre plus ou moins foncé. De moeurs plutôt placides, elle est peu agressive, souvent immobile. Elle se meut lentement. Elle se tient à l'abri sous les herbes dans la savane ou dans les lieux secs, pierreux et ensoleillés.

Le venin est prélevé sur des spécimens vivants du Serpentarium de l'Institut Pasteur d'Adiopodoumé (Côte d'Ivoire). Le prélèvement est effectué manuellement et comporte plusieurs étapes.

- immobilisation du serpent au sol,
- saisie du serpent par le cou et la partie supérieure de la queue,
- prélèvement du venin: on couvre un b cher d'un papier plastique et on l'approche de la bouche grandement ouverte du serpent. On simule une morsure; les crochets s'enfoncent dans le papier plastique. Ainsi le venin s'écoule par les crochets dans le b cher.

Le venin prélevé est transvasé dans un ballon, congelé puis lyophilisé et conservé à 4 C (  cause de sa thermolabilit ).

Les solutions à tester sont préparées à partir du venin lyophilisé. Dans le but d'être le plus proche possible des conditions naturelles de morsure, les tests ont été effectués en utilisant le venin total.

B. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué d'écorce de tige de *Annona senegalensis*.

Annona senegalensis Pers. ; Sp. Pl. 2 (1806) est une plante de la famille des Annonaceae qui présente plusieurs variétés qui sont:

- *Annona senegalensis* Pers. var. *Senegalensis* Robyns et Ghesq.
- *Annona senegalensis* Pers. var. *Deltoidea* Robyns et Ghesq.
- *Annona senegalensis* Pers. var. *Typica* Sillans Ghesq.
- *Annona senegalensis* Pers. var. *Arenaria* (Thonn.)

Noms vulgaires: Annone; Corossol sauvage; Pomme cannelle sauvage; Pomme cannelle du Sénégal; Pomme cannelle de brousse; Wild custard apple.

Noms usuels vernaculaires: Guanda (Haoussa); Moufa (Zarma); Sounzou (malinké); Anlon (Baoulé); Dukumi (Peul).

1. Description botanique (Fig. 9)

Arbuste buissonnant de 1 à 2 m de hauteur ou davantage. Feuilles entières, alternes, glauques. Limbes largement ovale, de 7 à 12 cm de longueur et de 6 à 8 cm de largeur, base arrondie ou légèrement rentrante, sommet en coin obtus. Pétiole de 10 à 12 mm de longueur. Fleurs jaunes, par deux ou trois fasciculées en dessous de la base du pétiole. Le fruit est une baie jaune à maturité, ovoïde, longue de 4 à 5 cm, à la chair jaune foncé sucrée, comestible, dans laquelle sont noyés les pépins.

2. Habitat et distribution géographique

Espèce caractéristique des savanes guinéo-soudanaises, se récoltant du Sénégal au Nigeria. On la trouve également en République Centrafricaine, au Gabon, au Soudan et Au Cap-vert.

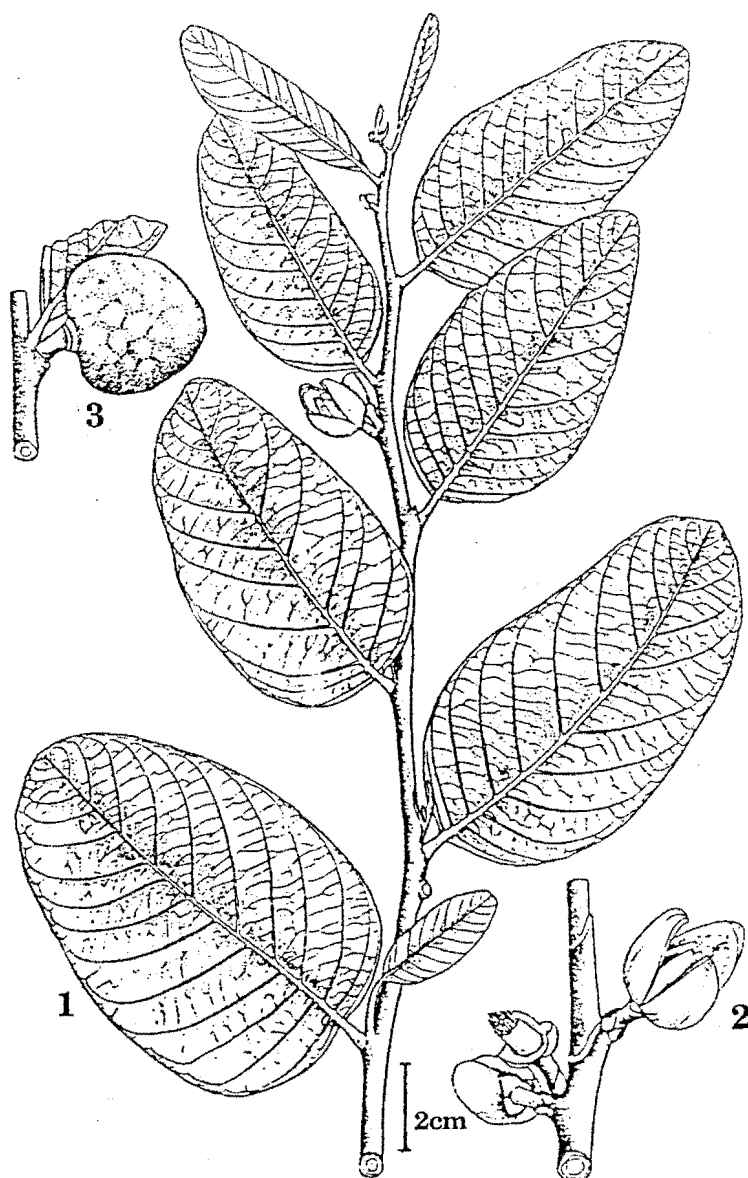


Figure 9 : Rameau feuillé de *Annona senegalensis* Pers. (Annonaceae)

1 - Feuille

2 - Fleur

3 - Fruit

3. Usages médicaux traditionnels

Annona senegalensis Pers. est une plante constituant une panacée en Médecine Traditionnelle. Les différentes parties de cette plante sont utilisées fraîches ou sèches, par voie externe ou par voie interne (annexes I et II).

4. Composition chimique

Des essais préliminaires sur les racines ont montré l'absence d'alcaloïdes et de flavonoïdes (KERHARO et ADAM, 1974).

Les tiges et les racines d'*Annona senegalensis* contiennent des diterpénoïdes de type kaurane (ESHIET et al., 1971; ADESOGAN et DURODOLA, 1976), en particulier le 17-carboxyl acide, 19-aldehyde et le 17-carboxyl acide, 19-aldehyde méthyl ester (CHAPMAN et HALL, 1992).

Les écorces de tiges contiennent des tanins, des alcaloïdes et des saponines (BAMBA et al., 1984). La composition en acides aminés libres ou combinés fait apparaître la présence de 18 acides aminés avec une quantité importante pour citrulline, ornithine et proline (BAMBA et al., 1984).

Les feuilles montrent la présence d'alcool, d'acides gras, d'hydrates de carbone, du glucoside, de protéines, d'acides aminés et de stérols (KERHARO et ADAM, 1974).

Un alcaloïde du groupe des aporphines, l'annonaine a été isolé dans les graines mais aussi dans l'écorce de tige et les feuilles. Cet alcaloïde semble être un bon marqueur du genre *Annona* puisqu'il a été isolé dans 24 espèces (GAYRAUD, 1993).

La graine contient de plus de l'acide anacardique toxique (ABBIW, 1990).

5. Pharmacologie

IGWEH et ONABANJO (1989) ont déterminé la DL 50 des extraits de racine de *Annona senegalensis* chez la souris. Elle est de 44,67 mg/kg par V.O. et de 8,91 mg/kg par I.M.

Il est prouvé que *Annona senegalensis* présente des activités antiparasitaires. Ainsi, une solution de tiges à 500 µg/ml produit 100% de mortalité de *Oncopeltus fasciatus* (JACOBSON, in OLIVER-BEVER, 1986). Aussi, des extraits de racines d'*Annona senegalensis* ont été respectivement administrés par V.O. et par I.M. à des souris albinos mâles qui avaient été infestées 72 h auparavant par des

Trypanosomes. Après un traitement de 4 jours (V.O.: 27,8 mg/kg/j et I.M.: 9,5 mg/kg/j), on constate une diminution progressive de la parasitémie; Il n'y a pas de mort pendant le traitement, ni à la fin de celui-ci. La guérison est totale et les souris vivent plus de 60 jours après arrêt du traitement. (Comité de rédaction, Revue de Médecine et Pharmacopées Africaines, 1995). Selon MACKIE et al., (1956), la partie cireuse serait efficace contre les sclérostomes du cheval aux différents stades de la vie. Les dérivés sesquiterpéniques pourraient y avoir de plus une activité larvicide.

Si les essais pharmacodynamiques réalisés sur les extraits végétaux sont peu nombreux, certaines molécules isolées d'*Annona senegalensis* présentent des activités biologiques intéressantes. Les dérivés diterpènes de type kaurane se sont avérés actifs in vivo sur la leucémie murine 3 PS (P388) (HUI et al., 1990). L'Annonaïne (alcaloïde) présente des activités hypotensive par I.V. chez le chien (SCHNEIDER et al., 1973), antibactérienne (YEI-FEN-LIN et al., 1979) et s'avère être un inhibiteur de la dopamine-adénylate cyclase (SHEPPARD et BRUCHARDT, 1978).

6. Préparation de l'extrait aqueux total de *Annona senegalensis* (antivenin)

Les échantillons d'écorce de tige sont séchés à l'air ambiant du laboratoire puis pulvérisés au broyeur. 10g de ce broyât d'écorce de tige sont mis en macération avec agitation magnétique constante dans 100 ml d'eau distillée durant 24 heures. La solution obtenue est filtrée plusieurs fois sur du coton hydrophile et du papier filtre. Le filtrat obtenu, qui est à une concentration de 10^{-1} g/ml et qui constitue la solution aqueuse d'antivenin, est utilisé directement pour les expérimentations, ceci afin de rester le plus près possible des conditions d'utilisation des plantes par les tradithérapeutes, qui les diluent dans de l'eau.

Des extractions chimiques pourront être faites par la suite, dans des études ultérieures, pour la recherche des éventuels principes actifs. DIAKITE en 1977 a montré que l'extrait méthanolique des racines de *Securidaca longepedunculata* n'avait aucun effet sur les souris, alors que l'extrait total naturel tuait les souris en fonction de la dose injectée. Ceci montre que l'extraction chimique n'est pas toujours efficace.

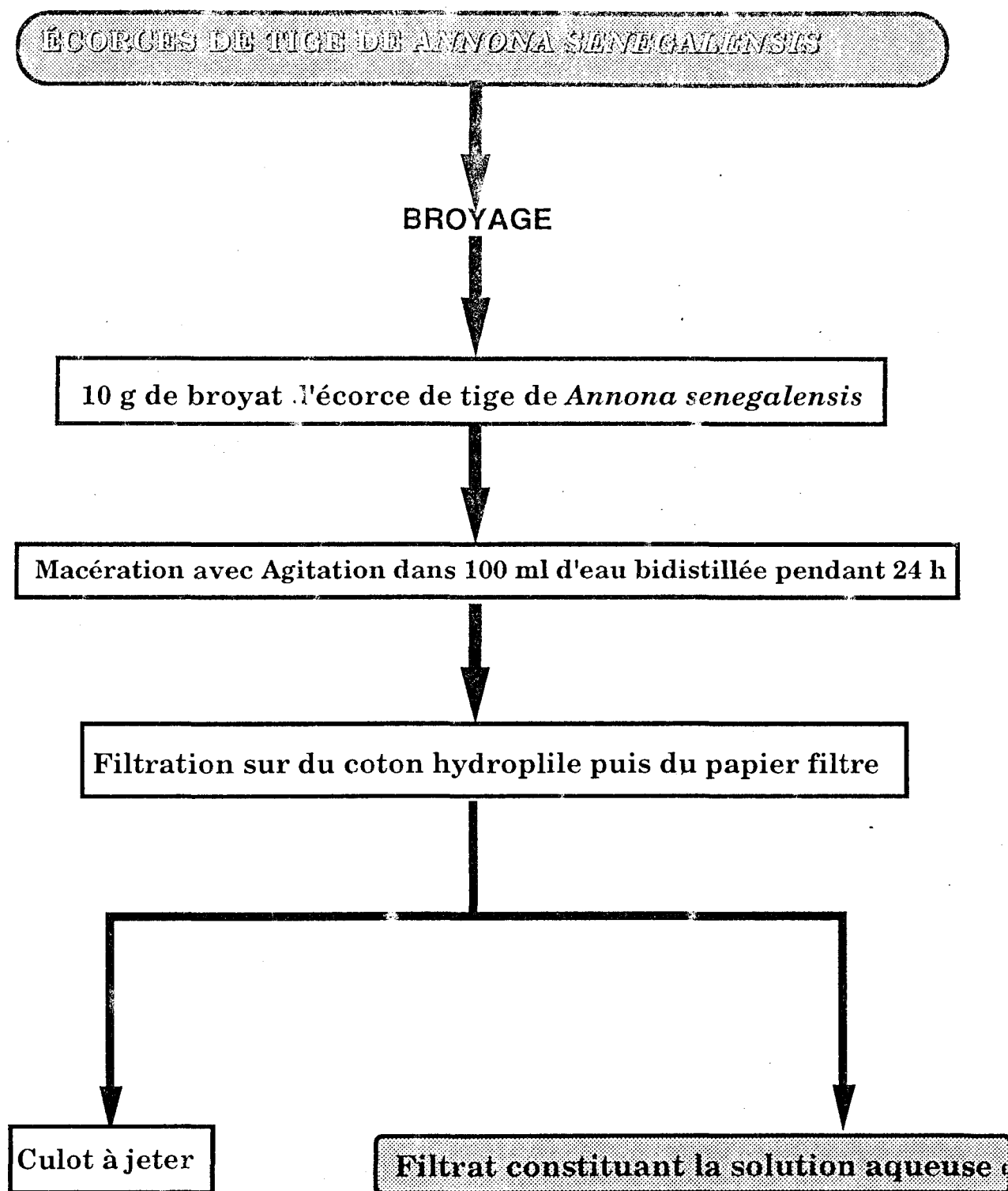


Tableau synoptique de la préparation de l'extrait total aqueux de Annona senegalensis (As)

II. METHODES EXPERIMENTALES

1. Tests toxicologiques

Ces tests consistent à étudier le taux de mortalité des souris en fonction de la dose de produit injectée, pour pouvoir déterminer la toxicité du produit à travers la dose létale 50% (DL50) qui est la dose qui provoque 50% de mortalité des souris.

1.1. Répartition des souris et injection des substances

On répartit les souris par lots de dix dans des cages étiquetées et on détermine le poids moyen de chaque lot. Des solutions de venin et d'antivenin sont préparées à différentes concentrations. Les souris d'un même lot reçoivent, par I.P., 0,5 ml d'une même solution à une concentration donnée. L'injection de ces différentes concentrations permet, dans un premier temps, de déterminer la concentration qui provoque 0% de mortalité et celle qui provoque 100% de mortalité. Des dilutions intermédiaires sont réalisées entre ces deux concentrations limites et après inoculation de ces différentes concentrations, le taux de mortalité est relevé durant 6 heures de temps pour chaque concentration.

1.2. Détermination de la DL50

1.2.1. Méthode graphique ou méthode de MILLER et TAINTER

Les pourcentages des souris mortes dans chaque lot sont relevés puis transformés en unités probits. Les doses correspondant à ces pourcentages sont déterminées en mg/kg de poids corporel. On trace une courbe de mortalité (en unités probits) en fonction du logarithme de la dose administrée (en mg/kg de poids corporel). La linéarisation de cette courbe semi-log permet de déterminer la DL50 qui est l'abscisse du point correspondant à 50% de mortalité.

1.2.2. Méthode de calcul ou méthode de DRAGSTEDT et LANG

Cette méthode repose sur le postulat suivant:

- Tout animal ayant survécu à une dose qui lui aurait été administrée, survivra

à toute dose inférieure à celle-ci.

- Tout animal ayant succombé à une dose qui lui aurait été administrée, succombera à toute dose supérieure à celle-ci.

Ainsi, on peut calculer pour chaque dose le pourcentage de mortalité (M%) en cumulant tous les morts observés aux doses inférieures et tous les survivants observés aux doses supérieures.

$$M\% = \frac{\text{Nombre de morts cumulés}}{\text{Nombre de vivants cumulés} + \text{nombre de morts cumulés}} \times 100$$

La DL50 est calculée par interpolation:

$$DL50 = \frac{50(X2 - X1) + X1Y2 - X2Y1}{Y2 - Y1}$$

X2 : Dose supérieure encadrant la DL50

X1 : Dose inférieure encadrant la DL50

Y2 : Pourcentage de mortalité correspondant à X2

Y1 : Pourcentage de mortalité correspondant à X1

2. Techniques d'enregistrement de la pression artérielle et de la respiration chez le lapin

2.1. Dispositif expérimental (Fig. 10)

2.1.1. pression artérielle

Elle se mesure à l'aide du manomètre à mercure de LUDWIG qui se compose d'un tube en U comprenant deux branches.

L'une des branches, remplie de MAC EWEN hépariné, est reliée d'une part, par une canule, à un cathéter servant à intuber la carotide et d'autre part à une seringue remplie de solution de MAC EWEN et servant à réaliser la surpression au niveau du manomètre.

L'autre branche du manomètre, remplie de mercure, comporte un flotteur localisé à la surface du mercure et qui transmet les variations de la pression artérielle

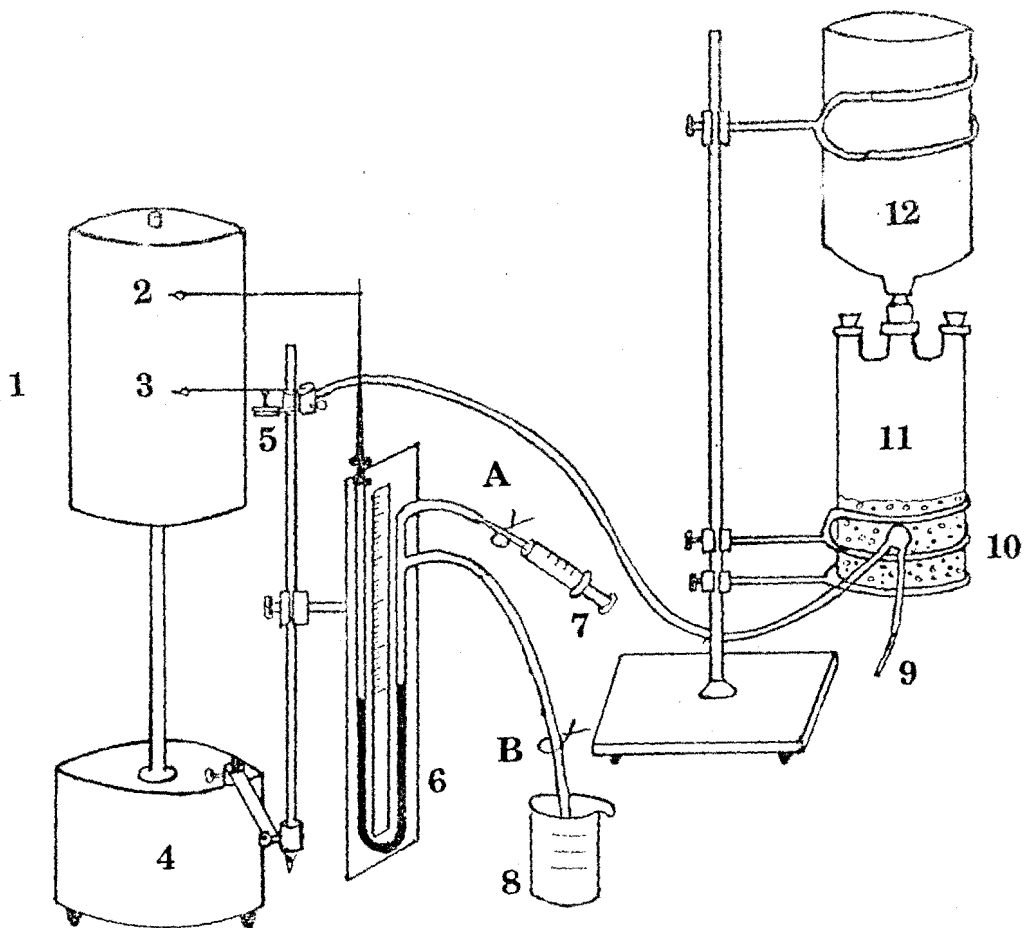


Figure 10: Dispositif expérimental permettant l'enregistrement de la pression artérielle et des mouvements respiratoires chez le lapin

- 1 - Cylindre enregistreur
- 2 - Stylet inscripteur de la pression artérielle
- 3 - Stylet inscripteur des mouvements respiratoires
- 4 - Moteur qui fait tourner le cylindre
- 5 - Capsule manométrique
- 6 - Manomètre de LUDWIG en U
- 7 - Seringue permettant de faire la surpression
- 8 - Bêcher contenant du MAC EWEN hépariné
- 9 - Canule trachéale
- 10 - Chaux sodée (fixation du CO_2)
- 11 - Oxygène
- 12 - Cloche spirométrique
- A - Pince a
- B - Pince b

à un stylet inscripteur. Ce stylet inscrit les variations sur un cylindre tournant recouvert de papier enduit de noir de fumée.

La surpression se fait en plongeant le tube de polyvinyle relié à B dans un bêcher contenant du MAC EWEN hépariné. Ouvrir les pinces A et B et aspirer par A, le liquide à l'aide d'une seringue jusqu'à ce que toutes les bulles d'air dans le manomètre soient dans la seringue; quand le piston de la seringue est en bout de course, fermer les deux pinces. Après avoir rempli la seringue de MAC EWEN hépariné, ouvrir la pince A et pousser le liquide jusqu'à la surpression désirée, fermer la pince A et retirer la seringue. Le manomètre est maintenant prêt pour l'enregistrement.

La surpression réalisée permet d'équilibrer la pression sanguine intracarotidienne et de mesurer sa valeur en cm de mercure sur la règle graduée placée entre les deux branches du manomètre en U.

2.1.2. Mouvements respiratoires

L'appareil utilisé est à circuit fermé. Il comprend:

- Un vase contenant de la chaux sodée et surmonté d'une cloche spirométrique. L'air expiré passe sur la chaux sodée qui fixe le gaz carbonique et la vapeur d'eau. L'abaissement de la cloche indique l'inspiration d'oxygène,
- Une capsule manométrique recouverte d'une membrane, branchée par un long cathéter, en dérivation avec une canule trachéale à la sortie du vase,
- Une canule trachéale qui sert à intuber la trachée artère du lapin,
- Un stylet inscripteur relié à la membrane de la capsule manométrique, reçoit les mouvements de l'expiration et de l'inspiration, et les inscrit simultanément à ceux de la variation de la pression artérielle, sur le cylindre tournant recouvert d'un papier enduit de noir de fumée.

2.2. Préparation de l'animal

2.2.1. Anesthésie

Le lapin est pesé et anesthésié par injection d'Ethyl Uréthane à 40% (ou Ethyl Carbamate à 40%) dans la veine marginale de l'oreille à raison de 1g/kg de poids corporel. On peut également utiliser du Nesdonal à 20% par I.P.

2.2.2. Intubation de la veine saphène

L'animal anesthésié est placé en décubitus dorsal et attaché par les pattes au plateau de manipulation. La partie postérieure de l'animal étant tournée sur le côté, fendre la peau le long de la face externe de la cuisse dont les poils ont été préalablement rasés. Ecarter la peau de chaque côté et poser un garrot à la racine du membre. La veine saphène apparaît alors très saillante, recouverte de tissu conjonctif. Elle est dégagée soigneusement et ligaturée en amont. Une deuxième ligature en aval est préparée pour pouvoir fixer le cathéter. Ouvrir légèrement la veine à l'aide d'une incision transversale. Introduire le cathéter adapté à une seringue contenant du MAC EWEN hépariné, assez loin dans la veine. Serrer sur le cathéter, la deuxième ligature précédemment préparée. Enlever le garrot et injecter un peu de liquide physiologique hépariné pour que le sang ne coagule pas dans le cathéter. Les différentes concentrations des substances à tester sont ainsi injectées par cette veine saphène.

2.2.3. Canulation de la trachée artère

- Raser les poils de la face ventrale du cou,
- Pratiquer une incision médiane de 5 cm,
- Mettre la trachée à nu en la débarrassant des tissus environnants,
- Préparer une ligature pour pouvoir fixer la canule trachéale,
- Faire une incision entre deux anneaux, introduire la canule trachéale et ligaturer.

2.2.4. Intubation de la carotide

Pour cette intubation un peu délicate, il faut que la carotide soit parfaitement disséquée et dépourvue de tout tissu conjonctif. Ceci fait, ligaturer en aval la carotide pour empêcher au sang de la tête de refluer après la section de cette artère. Placer un "clamp" sur la carotide, en amont, du côté du coeur pour bloquer la circulation du sang dans la carotide. Préparer un noeud entre la ligature et le "clamp", puis pratiquer une incision transversale en prenant soin de ne pas sectionner complètement la carotide. Puis introduire le cathéter rempli de MAC EWEN hépariné en direction du coeur et ligaturer assez fortement. Enlever le "clamp" et ouvrir la pince b. Ainsi le sang

arrivant du coeur communique, par l'intermédiaire d'un tube en polyvinyle contenant du MAC EWEN hépariné, avec la branche du manomètre de LUDWIG contenant le MAC EWEN hépariné. La pression sanguine artérielle est ensuite transmise à l'autre branche contenant du mercure et surmontée du stylet inscripteur. Les oscillations sont inscrites sur le papier enfumé.

3. Techniques d'enregistrement de la pression artérielle de cobaye

3.1. Dispositif expérimental (fig. 11)

Pour l'enregistrement de la pression artérielle de cobaye, on dispose d'un polygraphe BECKMAN R611 qui permet en plus l'enregistrement simultané de plusieurs paramètres physiologiques (ECG, EMG, variation de la température corporelle).

Le dispositif comporte un capteur de pression qui transmet la pression carotidienne à un tiroir électronique correspondant à la pression artérielle. Le phénomène est ensuite amplifié puis visualisé grâce à la plume à encre qui le transcrit sur du papier ALVAR à vitesse de déroulement réglable.

On enregistre ainsi la pression artérielle globale: la pression artérielle systolique (maxima), la pression artérielle diastolique (minima) et la fréquence cardiaque.

3.2. Préparation de l'animal et enregistrement

Le cobaye est anesthésié par injection I.P. d'Ethyl Uréthane à 20% (ou Ethyl Carbamate à 20%) à raison de 1g/kg de poids corporel.

Pendant que l'animal s'endort, on chasse toutes les bulles d'air au niveau du capteur du polygraphe enregistreur et on remplit la canule servant à intuber la carotide avec du MAC EWEN hépariné. Pour cela, on plonge le bout de la canule servant à intuber la carotide dans un bêcher contenant du MAC EWEN hépariné. Avec la seringue reliée au capteur, on aspire jusqu'à ce que toutes les bulles d'air disparaissent. On ferme alors les pinces A et B et l'appareil est prêt pour l'enregistrement.

On pratique une incision médiane au niveau du cou et en dégageant les pans musculaires, on découvre les veines jugulaires et les carotides. Avec une canule reliée

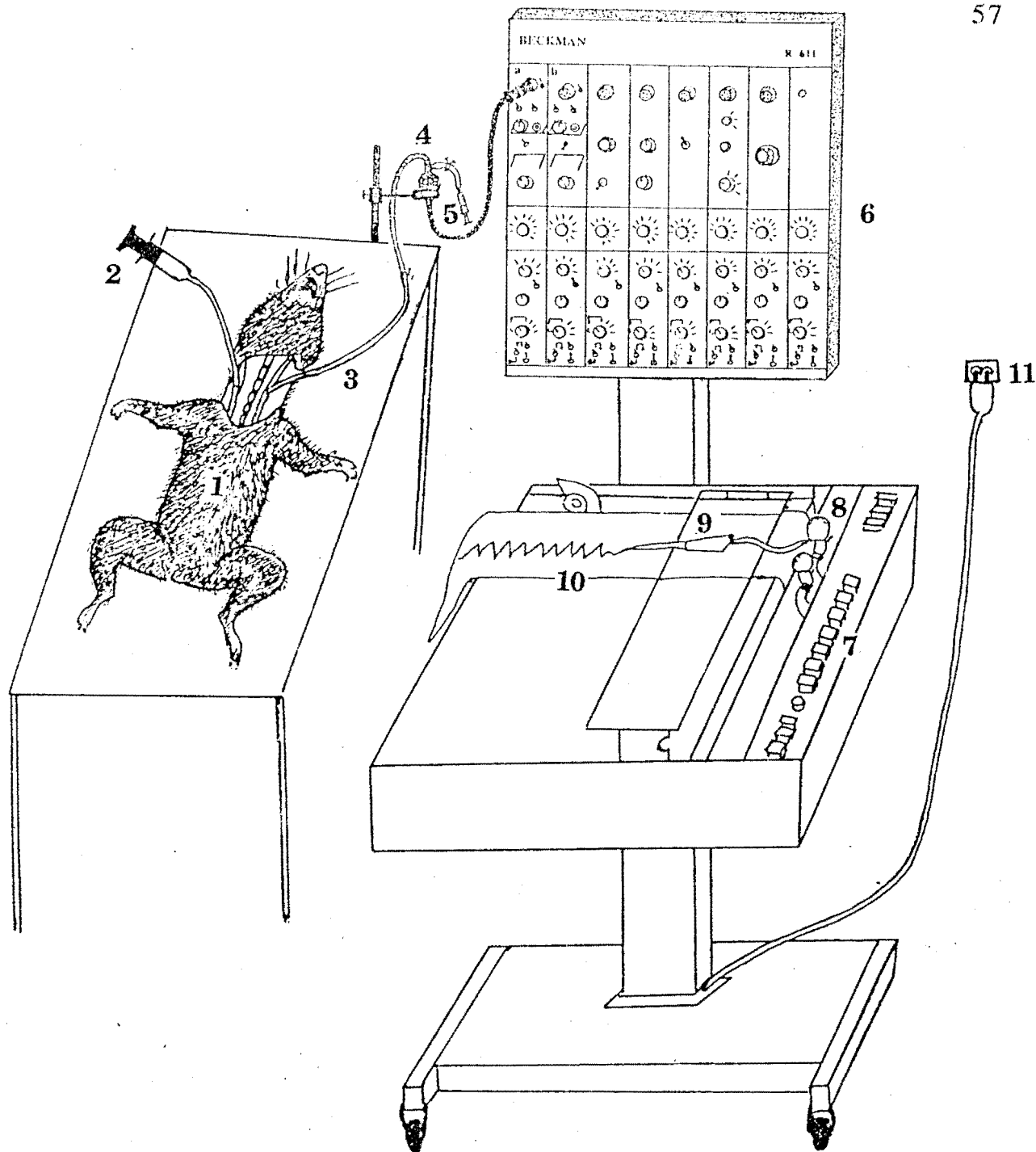


Figure 11: Dispositif expérimental d'enregistrement de la pression artérielle de cobaye

- 1 - cobaye
- 2 - Seringue servant à injecter les solutions à tester
- 3 - Cathéter servant à intuber la carotide
- 4 - Capteur de pression
- 5 - Seringue servant à créer la surpression
- 6 - Beckman
- 7 - Boutons de sélection de vitesse, de chronomètre, de pause ou d'arrêt
- 8 - Encriers
- 9 - Plume d'enregistrement
- 10 - Papier Alvar
- 11 - Alimentation électrique

à une seringue remplie de MAC EWEN hépariné, on intube la veine jugulaire; ceci permet d'injecter les solutions physiologiques à tester. Après l'intubation, on pousse un peu le piston de la seringue, pour injecter du MAC EWEN hépariné, pour que le sang qui reflue ne se coagule pas. On intube la carotide avec la canule remplie de MAC EWEN hépariné, reliée au capteur de pression. On ouvre ensuite la pince A et dès qu'on met l'appareil en marche, les enregistrements apparaissent sur le papier ALVAR.

4. Techniques d'enregistrement de l'activité mécanique du coeur "in situ" de crapaud

4.1. Dispositif expérimental (Fig. 12)

Il comprend:

- Un système de perfusion à pression constante composé d'une canule de perfusion reliée, par l'intermédiaire d'un tuyau en caoutchouc, au vase de MARIOTTE contenant la solution physiologique de RINGER,
- Une planchette de liège sur laquelle on place le crapaud,
- Un cylindre enregistreur, recouvert de papier enfumé, mu par un moteur et sur lequel sont transcrits les mouvements cardiaques, par un stylet inscripteur.

4.2. Préparation de l'animal et perfusion du coeur

- Décérébrer et déméduiller le crapaud,
- Ouvrir le thorax et mettre à nu le coeur,
- Pincer l'apex du coeur avec une serre-fine reliée au stylet inscripteur par l'intermédiaire d'un fil,
- Passer un fil sous la veine cave inférieure et préparer un noeud,
- L'appareil de perfusion étant mis en marche en desserrant la pince, et la canule placée près du coeur, pratiquer une ouverture de la veine cave inférieure, en restant le plus loin possible du sinus veineux,
- Introduire le bout de la canule dans la fente de la veine cave inférieure et constater, avant de ligaturer, que les oreillettes se remplissent de liquide de perfusion,
- sectionner une branche de l'aorte pour faciliter l'écoulement du liquide de perfusion.

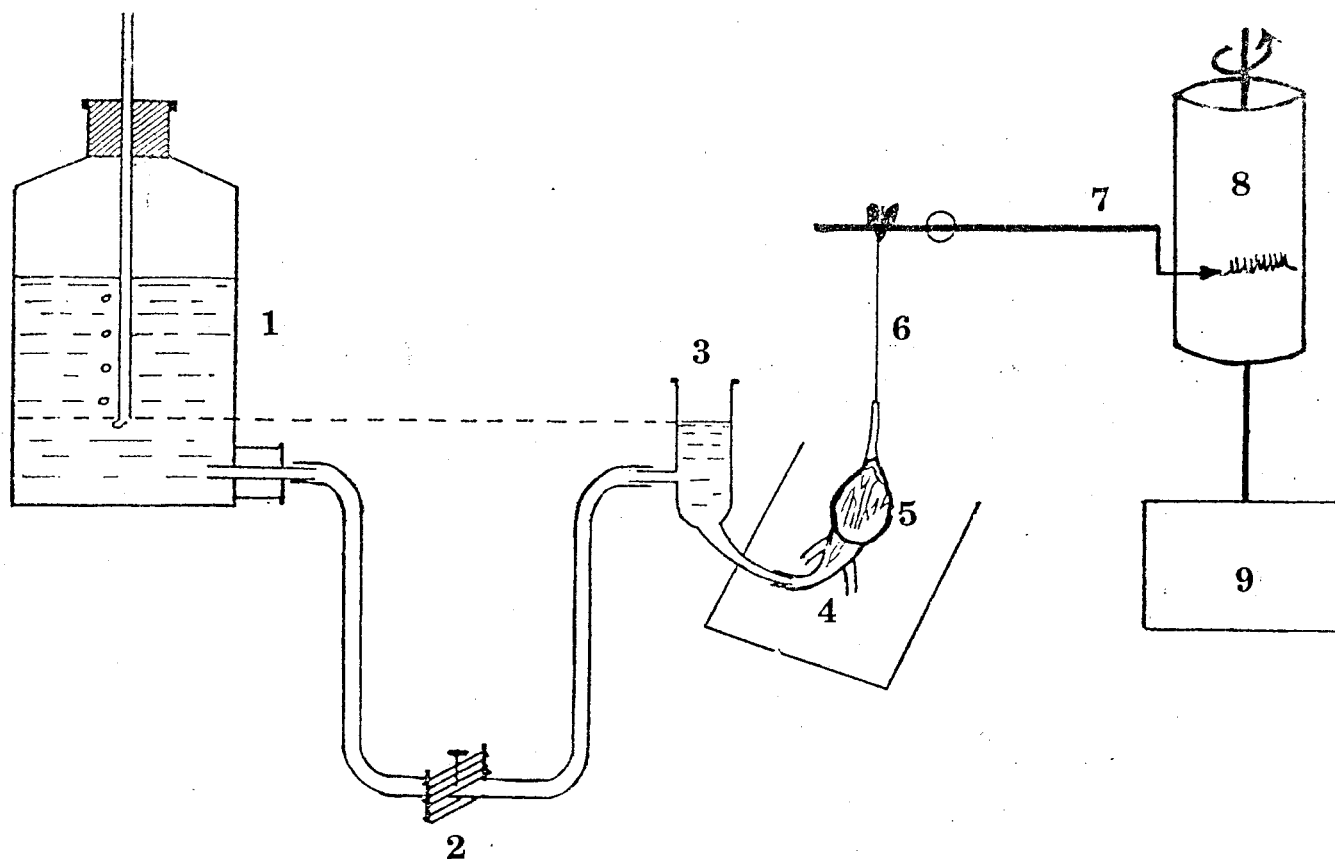


Figure 12 : Dispositif expérimental permettant la perfusion du coeur et l'enregistrement des contractions cardiaques chez le crapaud

1 - Vase de Mariotte contenant du RINGER

2 - Pince

3 - Canule de perfusion

4 - Veine cave inférieure

5 - Coeur

6 - Fil reliant le coeur au stylet inscripteur

7 - Stylet inscripteur

8 - Cylindre enregistreur

9 - Moteur

Les solutions à tester sont injectées, à l'aide d'une seringue, directement dans la canule de perfusion. Cette injection doit se faire sans augmentation du niveau de liquide dans la canule car la perfusion se fait à pression constante.

5. Techniques d'enregistrement de l'activité électrique globale (ECG) de cobaye

5.1. Dispositif expérimental (Fig. 13)

Il est constitué d'un enregistreur polygraphique de type "ALVAR MINIHUIT REEGA TR" à 8 chaînes d'amplification à amplificateurs différentiels, permettant d'enregistrer simultanément 8 dérivations bipolaires.

Chaque chaîne d'amplification est équipée d'un dispositif de constante de temps (réglée à 0,3 sec), d'un dispositif de filtre (réglé à 25 Hz) et d'un gain (réglé à 4), qui permettent respectivement de limiter la bande passante de l'enregistreur, d'exclure de l'amplification les phénomènes parasites et de régler l'amplification du signal.

La constante de temps ou "filtre passe haut" limite la bande passante vers les hautes fréquences; elle est utilisée pour supprimer de l'amplification, les fréquences rapides, supérieures à la fréquence maximale de l'ECG qui est de 10 Hz.

Le filtre limite la bande passante vers les basses fréquences.

La chaîne d'amplification de l'enregistreur est reliée à une plume à jet d'encre située au centre d'un électroaimant qui est plus ou moins dévié en fonction des tensions appliquées à ses bornes. Ces déviations s'inscrivent sur une feuille de papier ALVAR dont la vitesse de déroulement est réglée à 30 mm/sec.

Le gain de la chaîne d'amplification n'étant pas étalonné, il est donc procédé, à la fin de l'enregistrement, à un étalonnage qui consiste à appliquer une tension connue (200 mv) à l'entrée de l'enregistreur. Cette tension subit le même traitement que le signal bioélectrique (filtrage et amplification) et provoque une déviation de la plume qui est d'une amplitude proportionnelle au voltage du signal étalon.

5.2. Préparation de l'animal et enregistrement

Le cobaye est anesthésié par injection I.P. d'Ethyl Uréthane à 20% (ou d'Ethyl Carbamate à 20%) à raison de 1g/kg de poids corporel.

On incise la peau du cou, on dégage les pans musculaires et on intube la veine

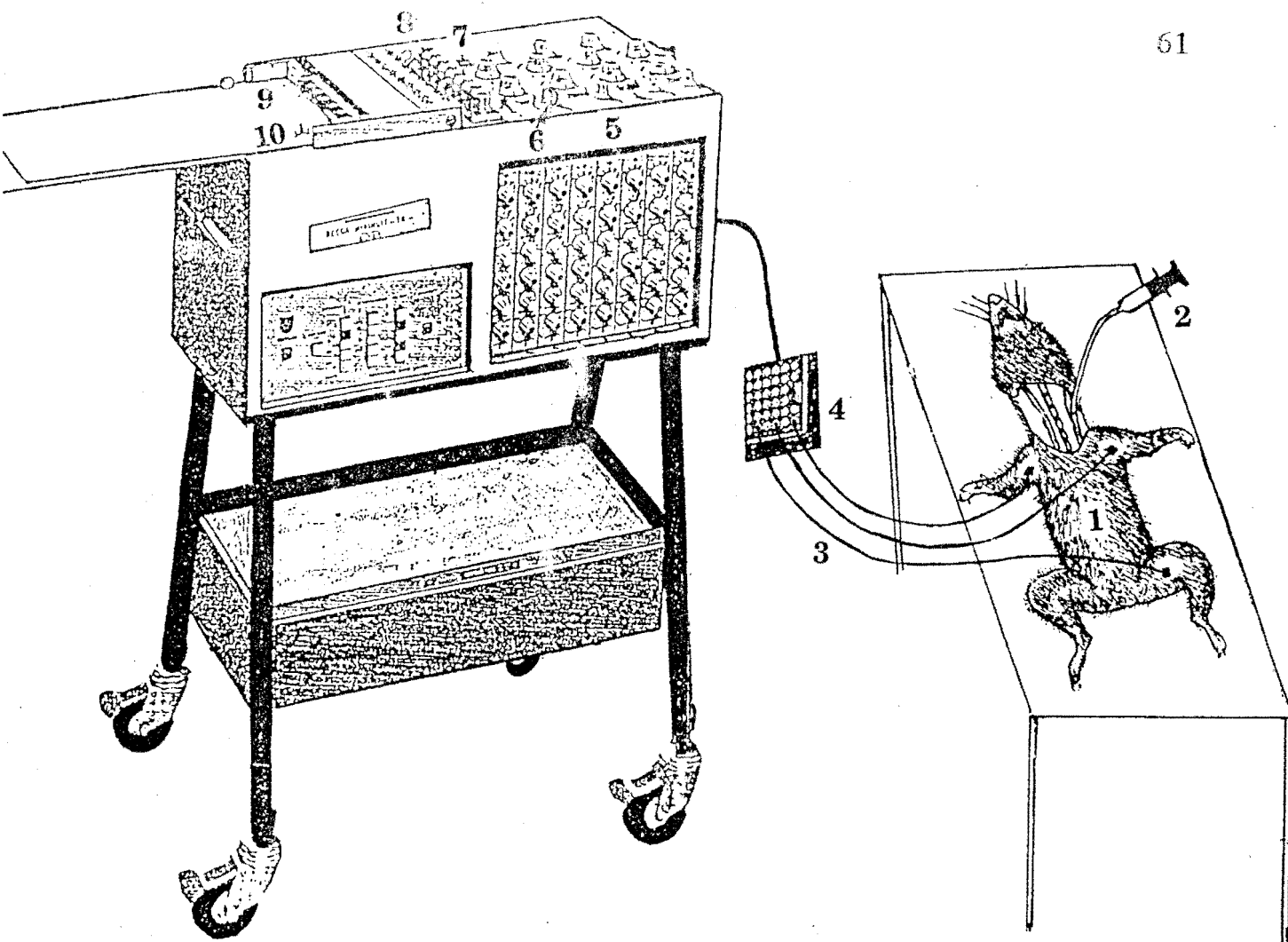


Figure 13 : Dispositif expérimental d'enregistrement de l'activité électrique globale de cobaye

1 - cobaye

2 - Seringue servant à injecter les solutions à tester

3 - Électrodes de dérivation

4 - boîte d'entrée

5 - Système de:

- Gain

- Filtre

- Constante de temps

- Stabilisation

6 - Sélecteur pour l'enregistrement, le calibrage ou l'arrêt

7 - Bouton poussoir délivrant le signal étalon

8 - Encriers

9 - Plumes d'enregistrement

10 - Sélecteur de gamme de vitesse

jugulaire avec une canule adaptée à une seringue contenant du MAC EWEN hépariné. On pousse le piston de la seringue pour injecter un peu de MAC EWEN hépariné pour empêcher au sang qui reflue de se coaguler. Ainsi les substances à tester peuvent être injectées par cette canule.

Nous avons utilisé la dérivation standard DII pour l'enregistrement de l'ECG de cobaye. Les aisselles des 2 membres antérieurs et l'aîne du membre postérieur gauche du cobaye sont rasées et nettoyées à l'alcool éthylique à 90°. Trois électrodes cupules, en argent chloruré, enduites de pâte conductrice (dont 2 actives et 1 terre) sont fixées respectivement sur les 2 pattes avant et la patte arrière gauche, au moyen d'un carré de gaze et de collodion officinal. Les électrodes sont ensuite connectées à une boîte d'entrée (Fiches 2 et 6 pour les électrodes venant des pattes avant et la fiche terre pour l'électrode arrivant de la patte arrière gauche). La boîte d'entrée est à son tour connectée à l'enregistreur polygraphique "ALVAR MINIHUIT REEGA TR" grâce à un câble souple et blindé.

L'ECG est enregistré avant, pendant et après l'injection de l'extrait à étudier. A la fin des enregistrements, les tracés sont analysés visuellement; ce qui nous permet de mesurer et de comparer l'amplitude et la durée des ondes (P, QRS, T) et la fréquence cardiaque, enregistrées au cours des différentes situations expérimentales.

6. Techniques d'enregistrement de l'activité électrique de la préparation Nerf-Muscle.

6.1. Dispositif expérimental (fig. 14)

Il se compose d'un stimulateur KATJI, d'une cuve à électrodes et d'un oscilloscope cathodique.

- Le stimulateur KATJI est constitué de deux modules A et B.

- Le module A est alimenté par une pile de 9 volts et élabore de stimulation dont la fréquence est réglable.

- Le module B transforme les signaux du module A en signaux rectangulaires, réglables en amplitude et en durée. On note sur ce module, l'existence d'un potentiomètre "délai" permettant le déplacement du signal sur l'écran de l'oscilloscope.

- La cuve à électrodes, en Plexiglas, dans laquelle est placée la préparation Nerf-Muscle.

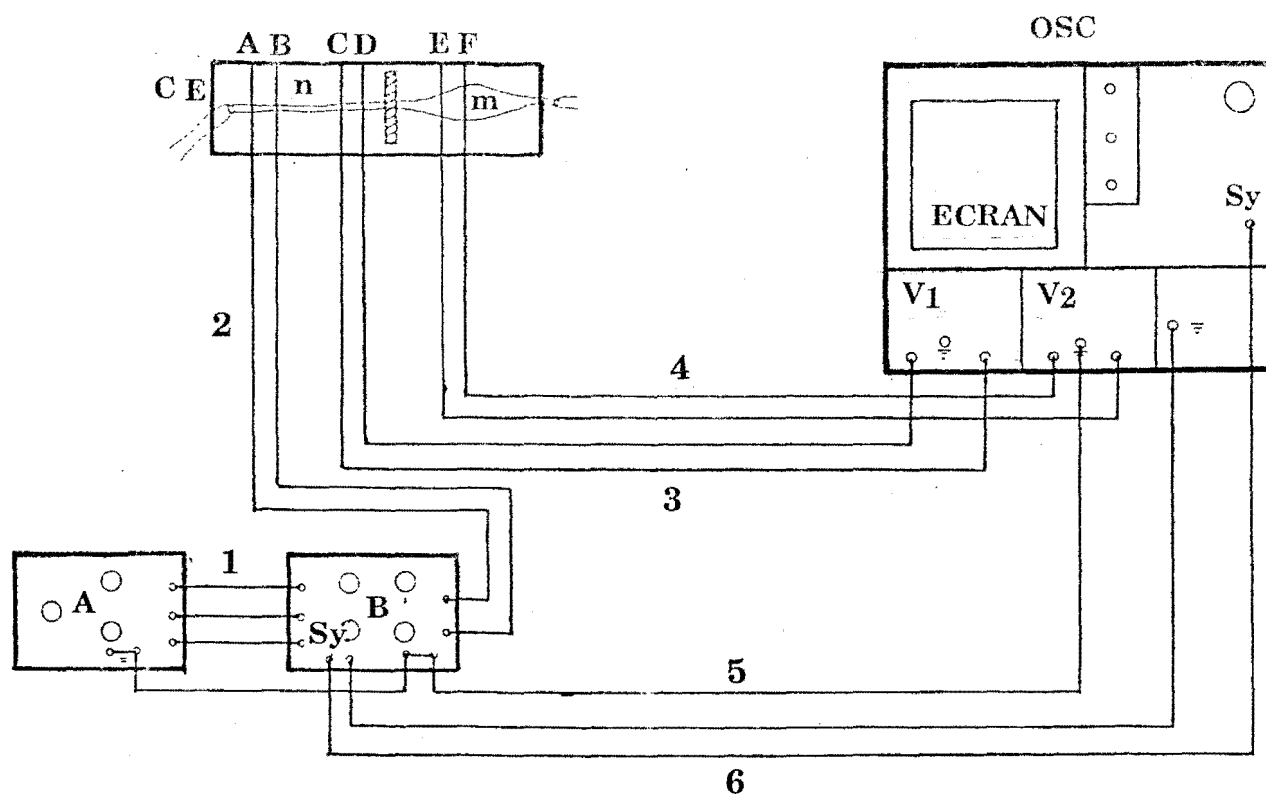


Figure 14 : Dispositif expérimental de stimulation et d'enregistrement de l'activité électrique de la préparation nerf-muscle

- A: Module A : Générateur de fréquence
 B: Module B : Stimulateur
 CE: Cuve à électrodes
 AB: électrodes de stimulation
 CD: électrodes d'enregistrement de l'activité électrique du nerf
 EF: électrodes d'enregistrement de l'activité électrique du muscle
 n.: nerf
 m.: muscle
 OSC: Oscilloscope cathodique
 V1: Voie 1
 V2: Voie 2
 Sy: Synchronisation
 1: Liaison module A - module B
 2: Liaison module B - Électrodes de stimulation
 3: Liaison électrodes d'enregistrement du P.A. nerf- Voie 1 de l'oscilloscope
 4: Liaison électrodes d'enregistrement du P.A muscle Voie 2 de l'oscilloscope.
 5: circuit terre
 6: circuit de synchronisation

Cette cuve comporte des électrodes en fil d'argent chloruré:

- Deux électrodes de stimulation (A et B) placées sous le nerf, servant à stimuler la préparation. Ces électrodes sont reliées à la sortie du stimulateur (module B).

- Deux électrodes de réception (C et D) placées sous le nerf, sont reliées à la voie 1 de l'oscilloscope et servent à enregistrer le potentiel d'action nerveux.

- Deux électrodes de réception (E et F) placées sous le muscle, sont reliées à la voie 2 de l'oscilloscope et servent à enregistrer le potentiel d'action musculaire.

- L'oscilloscope cathodique permet de visualiser les phénomènes électriques (PA nerveux et musculaire) dont la durée peut être réglée, par la base de temps, en ms/cm et l'amplitude, par le gain de l'oscilloscope, en mv/cm.

Les phénomènes électriques nerveux et musculaires apparaissant sur l'oscilloscope sont filmés à l'aide d'une caméra POLAROÏD (C-5 OSCILLOSCOPE CAMERA).

Pour étudier l'action des substances sur la préparation Nerf-Muscle, on dépose au niveau de la jonction neuro-musculaire un petit coton imbibé de la solution à tester.

6.2. Dissection et prélèvement du Nerf-Muscle de crapaud

Le crapaud est décérébré et déméduillé. On sectionne ensuite le tronc, juste en dessous des membres supérieurs et on vide les viscères. On repère alors les deux nerfs sciatiques, qui prennent naissance dans la moelle épinière, au niveau des vertèbres lombaires. On ligature le nerf sciatique en amont et on le sectionne à sa sortie de la moelle épinière. On dégage le nerf, en suivant son trajet jusqu'à la limite supérieure du muscle gastrocnémien. On dissèque ensuite le muscle gastrocnémien en commençant par la partie inférieure. Pour cela on dissèque d'abord le tendon et on attache un fil à son extrémité. Le muscle est enfin prélevé avec un fragment péronéo-tibial qui permet la fixation de la préparation dans la cuve à électrodes.

L'ensemble Nerf-Muscle est transporté dans une boîte de pétri contenant la solution physiologique de RINGER puis sur les électrodes de la cuve à Nerf-Muscle.

Pendant la dissection, on arrose régulièrement la préparation Nerf-Muscle avec du RINGER.

7. Solutions physiologiques

Les solutions physiologiques que nous avons utilisées sont:

- la solution de type RINGER pour les batraciens (poïkylothermes)
- La solution de type MAC EWEN pour les mammifères (Homéothermes).

Ces solutions sont préparées à partir des solutions mères elles mêmes préparées à partir des produits en cristaux.

- Solutions mères

Solutions	Concentration pondérale en g/l	Poids moléculaire
Chlorure de sodium (NaCl)	80	58,44
Chlorure de potassium (KCl)	20	74,56
Chlorure de calcium (CaCl ₂)	20	110,99
Phosphate de sodium (PO ₄ H ₂ Na)	15	156,01
Carbonate de sodium (CO ₃ HNa)	40	84,01
Chlorure de magnésium (MgCl ₂)	10	203,31

- Solution de type RINGER

Solution	Concentration en mmoles/l	Volume en ml		
NaCl	109,51	80	160	400
KCl	2,41	09	18	45
CaCl ₂	2,34	13	26	65
Eau distillée				
CO ₃ HNa	2,38	05	10	25
Eau distillée q.s.p.		11	21	51

- Solution de type MAC EWEN

Solution	Concentration en mmoles/l	Volume en ml		
NaCl	130	95	190	475
KCl	5,63	21	42	105
CaCl ₂	2,52	14	28	70
-----Eau distillée-----				
PO ₄ H ₂ Na	0,91	9,5	19	47,5
-----Eau distillée-----				
CO ₃ HNa	11,90	25	50	125
MgCl ₂	0,24	05	10	25
Glucose anhydre		02g	04g	10g
Eau distillée q.s.p.		1l	2l	5l

8. Analyse statistique des résultats

Pour une expérience sur un échantillon de n observations, la moyenne X obtenue sur cet échantillon de n observations suit une loi normale. Dans le cas des petits échantillons (n<30), la moyenne est exprimée sous la forme $X \pm \text{ESM}$ (Erreur Standard sur la Moyenne).

$$\text{ESM} = \frac{t \cdot s}{\sqrt{n}} \text{ avec:}$$

t = valeur lue sur la table de Student au degré de liberté, d d l = n-1

s = écart type estimé sur l'échantillon

Le coefficient de variation se rapportant aux pourcentages de variation s'exprime en % et s'écrit sous la forme $\text{CV} = \frac{s}{X}$.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

I. ETUDE DE LA TOXICITÉ AIGUË

Cette étude permet de déterminer la limite de toxicité et de virulence d'une substance.

Nous avons apprécié le degré de toxicité de l'extrait aqueux de *Annona senegalensis* (As) et de l'extrait total du venin de *Bitis arietans* (Ba).

1. Comportement de la souris sous l'effet de Ba et As

L'injection des solutions de Ba et As à différentes concentrations provoque dès les premiers instants, une agitation de la souris caractérisée par des déplacements fréquents dans les cages. Ensuite, la souris présente des difficultés de déplacement, traîne péniblement son train arrière, puis se blottit dans un coin et convulse périodiquement. La durée de cet état varie selon la concentration injectée. La souris meurt éventuellement, si la dose est élevée.

Avec Ba nous enregistrons des mortalités en fonctions des concentrations injectées (Tableau III.) alors que nous n'avons noté aucune mortalité avec toutes les concentrations de As mais seulement présence des signes décrits plus haut.

Tableau III: Evolution du taux de mortalité des souris en fonction des doses de Ba

Lots	Concentration de Ba en g/ml	équivalence en mg/kg de p.c.	Nombre de souris mortes	Pourcentage de mortalité	Mortalité en unités probits
1	4.10^{-5}	0,66	0	0	1,9
2	5.10^{-5}	0,83	3	30	4,47
3	10^{-4}	1,67	4	40	4,75
4	2.10^{-4}	3,3	7	70	5,52
5	4.10^{-4}	6,61	7	70	5,52
6	6.10^{-4}	9,97	10	100	8,7

2. Détermination de la dose létale 50% (DL 50)

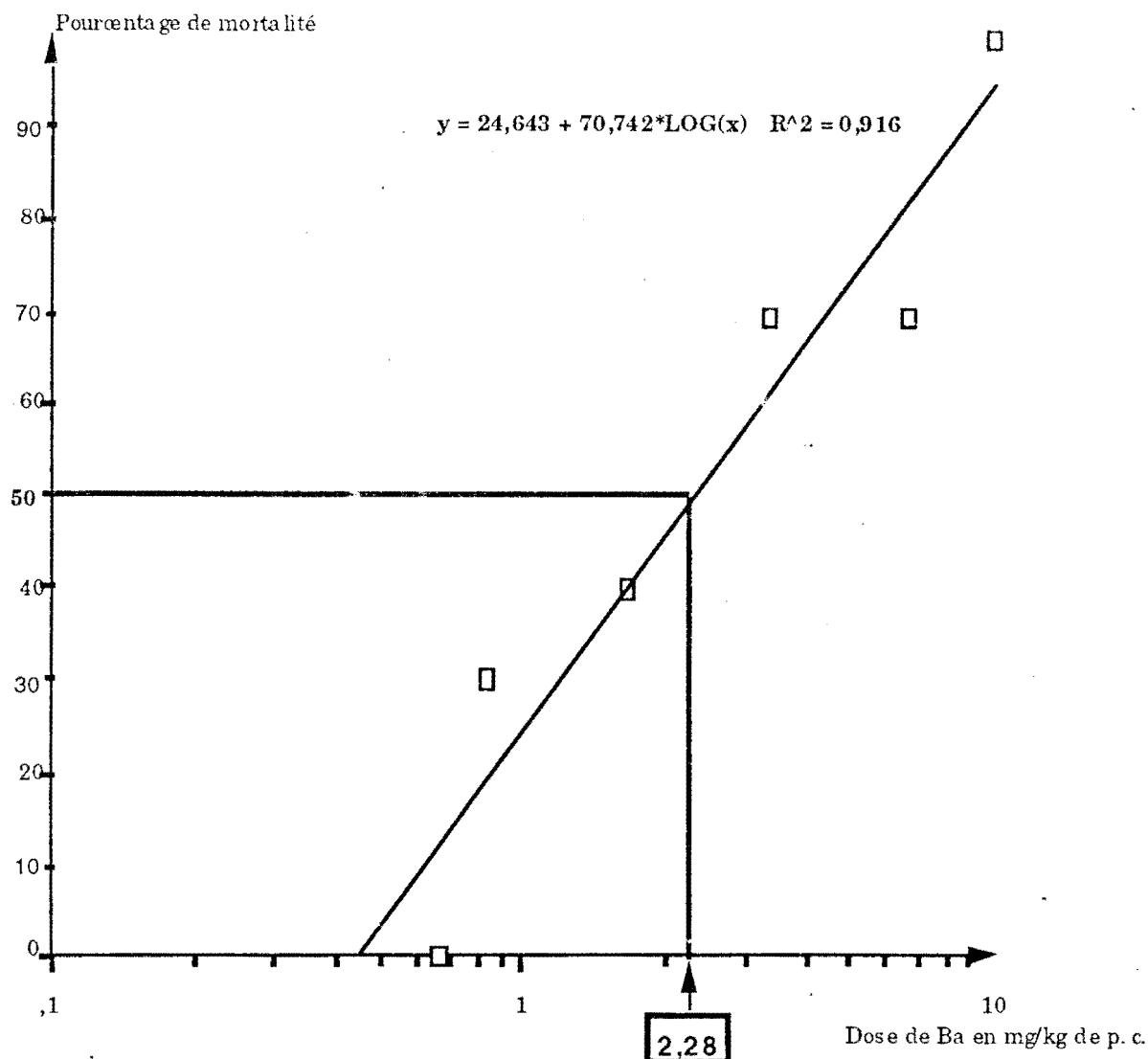


Figure 15 : Courbe de l'évolution du taux de mortalité en fonction de doses de venin

La méthode graphique (fig. 15) permet d'établir la DL50 qui se situe à 2,28 mg/kg de poids corporel.

Par la méthode de calcul, la DL50 se situe à 2,13 mg/kg de poids corporel, après le calcul suivant:

$$DL_{50} = \frac{50(3,3 - 1,67) + (1,67 \times 70 - 3,3 \times 40)}{70 - 40} = 2,13 \text{ mg/kg p.c.}$$

3. Discussions et conclusions

L'administration par voie intrapéritonéale (I.P.) de l'extrait aqueux d'écorces de tiges de *Annona senegalensis* a permis d'observer des modifications de comportement de la souris même si nous n'obtenons pas de mort, ceci pour toutes les concentrations. Ces modifications de comportement suggèrent néanmoins que As a des effets pharmacologiques. Malgré la toxicité non établie de As par voie I.P., l'utilisation de cette substance doit se faire avec prudence. En effet, la détermination de la DL₅₀ dépendrait du mode d'administration de la substance. Avec des extraits d'écorces de racines de *Annona senegalensis*, IGWEH et ONABANJO (1989), en utilisant les voies orale (V.O.) et intra-musculaire (I.M.), ont déterminé une DL₅₀ de As située à 44,67 mg/kg p.c. et 8,91 mg/kg p.c. respectivement.

Pour Ba, les valeurs de la DL₅₀ obtenues par la méthode graphique (2,28 mg/kg p.c.) et par la méthode de calcul (2,13 mg/kg p.c.) sont très voisines. Cela nous permet de nous assurer de la validité des valeurs déterminées.

Pour ce même venin, plusieurs auteurs ont déterminé des valeurs de DL₅₀. DATTE (1996) a obtenu 1,12±0,04 mg/kg p.c. par I.P.. Par voie intraveineuse (I.V.) ,FRIEDERICH et TU (1977) et MEIER et THEAKSTON (1986) ont déterminé des valeurs de DL₅₀ de Ba situées à 2 mg/kg p.c. et 2,35 mg/kg p.c. respectivement. MINTON (1974) a obtenu une valeur de 7,75 mg/kg p.c. par voie sous-cutanée (S.C.).

Une large étude entreprise, dans 65 laboratoires différents, par une Commission de la Communauté Européenne en 1977, donne des différences considérables dans la détermination des DL₅₀ (ZBINDEN et FLURY-ROVERSI, 1981; MEIER et THEAKSTON, 1986). Il a été montré qu'en plus du mode d'injection, la DL₅₀ peut subir l'influence d'autres facteurs tels que les conditions écologiques, le poids, l'âge, le sexe, le régime alimentaire de l'animal sur lequel se font les expérimentations, l'âge du serpent sur lequel le venin a été prélevé et les méthodes de conservation du venin (MEIER et THEAKSTON, 1986; MOUSSATCHE et PERALES, 1989, MASLOKONON, 1993).

Selon DIEZI (1989), des valeurs de DL₅₀ inférieures à 5 mg/kg correspondent à des substances hautement toxiques et des valeurs supérieures à 5000 mg/kg caractérisent les substances faiblement toxiques. La valeur de 2,28 mg/kg p.c. que nous avons obtenu classe le venin de Ba parmi les substances hautement toxiques. Les enflures et nécroses qui caractérisent le syndrome vipérin consécutif à une morsure de vipère sont une preuve de la toxicité du venin de *Bitis arietans* qui est un

Vipéridé. D'après FITZSIMONS (1911), une seule morsure de Vipéridé peut produire suffisamment de venin pour tuer 10 à 15 hommes robustes. D'ailleurs tous les serpents venimeux sont craints pour la toxicité de leur venin.

Les divers symptômes observés à la suite de l'injection de Ba et As supposeraient que ces substances agissent au niveau de plusieurs organes de l'animal. Pour apprécier ces différentes actions, il est nécessaire d'expérimenter ces substances sur quelques paramètres biologiques. C'est ainsi que nous avons expérimenté les effets de Ba et As sur l'électrocardiogramme, le coeur in situ, la pression artérielle, la respiration et la jonction neuro-musculaire.

II. EFFETS DE Ba ET As SUR L'ÉLECTROCARDIOGRAMME (ECG) DE COBAYE

Les paramètres étudiés sont la fréquence cardiaque, les amplitudes de l'onde R et les durées des segments PQ et QT.

Dans un premier temps, nous recherchons les concentrations qui provoquent les effets positifs et celles qui ont des effets négatifs. Ensuite, nous considérons les concentrations qui ont des effets (positif et négatif) maximums, pour la description des résultats.

1. Effets de Ba et As sur la fréquence cardiaque

La courbe de la variation de la fréquence cardiaque en fonction de différentes doses de Ba (fig. 18) montre que pour les concentrations 10^{-5} g/kg, 10^{-4} g/kg et 10^{-3} g/kg, nous observons un effet chronotrope positif avec l'effet maximal à 10^{-4} g/kg alors que la concentration 10^{-2} g/kg présentent un effet chronotrope négatif.

Pour As (fig. 19), l'effet chronotrope positif s'observe aux concentrations 10^{-2} g/kg; 10^{-3} g/kg; 10^{-4} g/kg et 10^{-5} g/kg avec l'effet maximal à 10^{-4} g/kg et la concentration 10^{-1} g/kg donne un effet chronotrope négatif.

Donc Ba a un effet chronotrope positif maximal à 10^{-4} g/kg et un effet chronotrope négatif à 10^{-2} g/kg alors que As a ces valeurs respectivement à 10^{-4} g/kg et 10^{-1} g/kg.

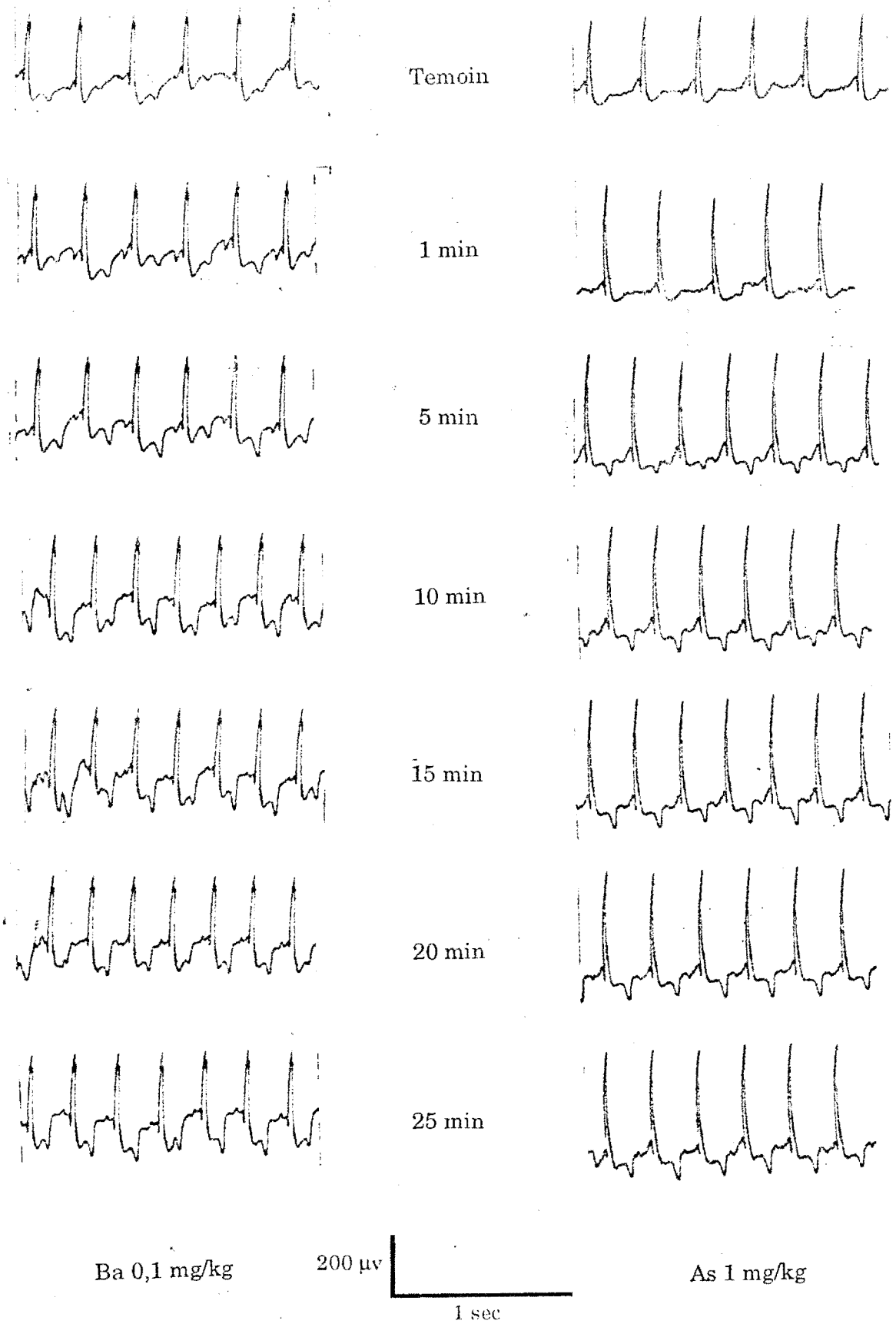


Figure 16: Effets de Ba à 0,1 mg/kg et As à 1 mg/kg sur l'ECG de cobaye

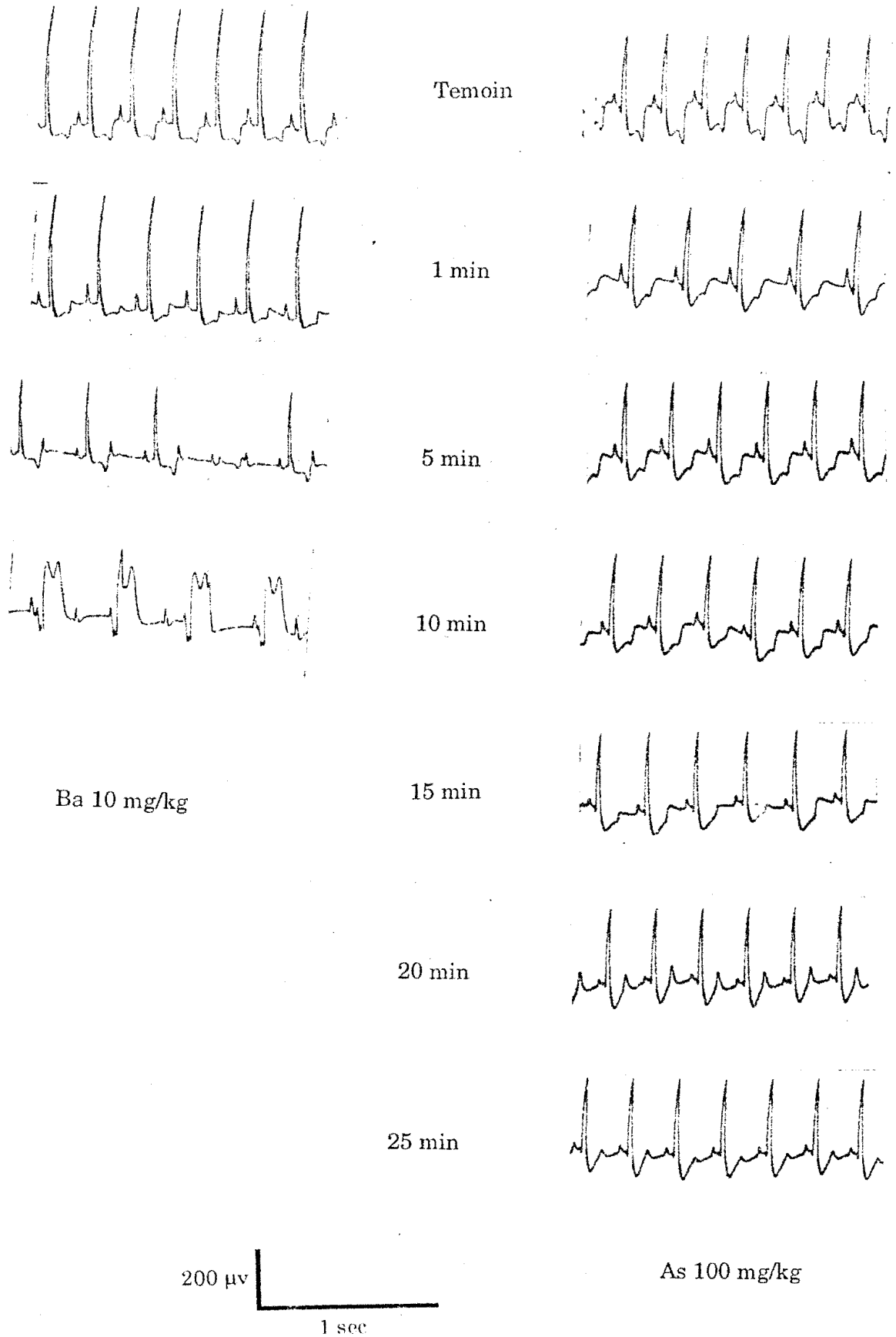


Figure 17. Effets de Ba à 10 mg/kg et As à 100 mg/kg sur l'ECG de cobaye

Tableau IV: Effets de Ba et As sur la fréquence cardiaque de cobaye (n=4)

Dose en g/kg % de variation de la Fréquence cardiaque		10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻¹
		Temoin	Ba	0	0	0
	As	0	0	0	0	0
1 min	Ba	5,12 ± 0,16	5,13 ± 0,03	8,33 ± 0,01	-19,92 ± 0	
	As	-1,74 ± 0	0,63 ± 0,02	4,64 ± 0,02	-0,54 ± 0,01	-26,68 ± 0,11
5 min	Ba	4,30 ± 0	11,28 ± 0,04	0,62 ± 0,01	-36,09 ± 0	
	As	-0,65 ± 0	15,58 ± 0,01	16,24 ± 0	1,97 ± 0	-14,20 ± 0
10 min	Ba	5,94 ± 0	31,79 ± 0	2,71 ± 0,02		
	As	10,84 ± 0	25,26 ± 0	19,84 ± 0	5,72 ± 0,02	-14,97 ± 0
15 min	Ba	12,29 ± 0	33,85 ± 0	4,58 ± 0		
	As	10,41 ± 0,03	25,89 ± 0	18,56 ± 0	5,54 ± 0,01	-16,69 ± 0
20 min	Ba	7,17 ± 0	33,59 ± 0	1,04 ± 0		
	As	19,74 ± 0	23,16 ± 0	13,40 ± 0,01	6,08 ± 0	-16,12 ± 0,02
25 min	Ba	8,40 ± 0,02	26,41 ± 0	1,04 ± 0		
	As	16,49 ± 0	20,42 ± 0	15,72 ± 0,02	4,83 ± 0	-12,86 ± 0,01

La représentation du pourcentage de variation de la fréquence cardiaque en fonction du temps (fig. 20) montre que pour Ba à 10⁻⁴ g/kg, après 1 min d'action, la fréquence augmente de 5% et après 5 min, l'augmentation est d'à peu près 10%. A 10 min, l'effet maximal (30% d'augmentation) est atteint et cet effet se maintient jusqu'à 20 min avant de revenir à 25% d'augmentation à 25 min. Pour As à 10⁻⁴ g/kg, après 1 min. d'action, la fréquence augmente de 5% et à 5 min, l'augmentation est de 15%. L'effet maximal (25% d'augmentation) est atteint après 10 min d'action puis se maintient jusqu'à 15 min avant de revenir à 20% d'augmentation à 25 min. Pour les effets chronotropes négatifs, Ba à 10⁻² g/kg provoque après 1 min d'action, une diminution de -20% de la fréquence cardiaque. Cette diminution atteint -37% après 5 min puis l'animal meurt. As à 10⁻¹ g/kg diminue la fréquence cardiaque de -27% après 1 min d'action et cet effet revient à 15% de diminution à 5 min et se maintient à valeur jusqu'à 25 min.

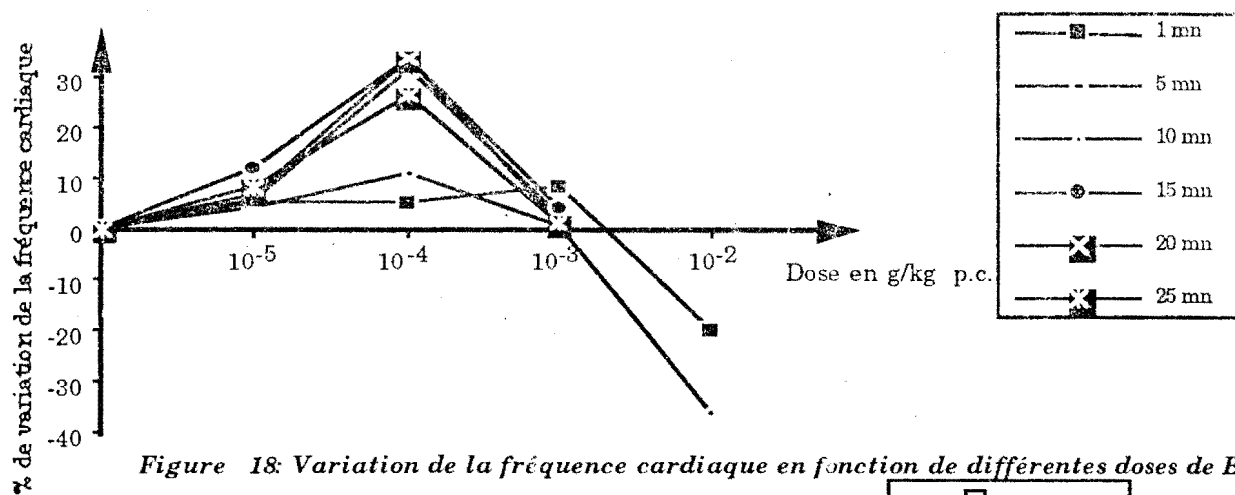


Figure 18: Variation de la fréquence cardiaque en fonction de différentes doses de Ba

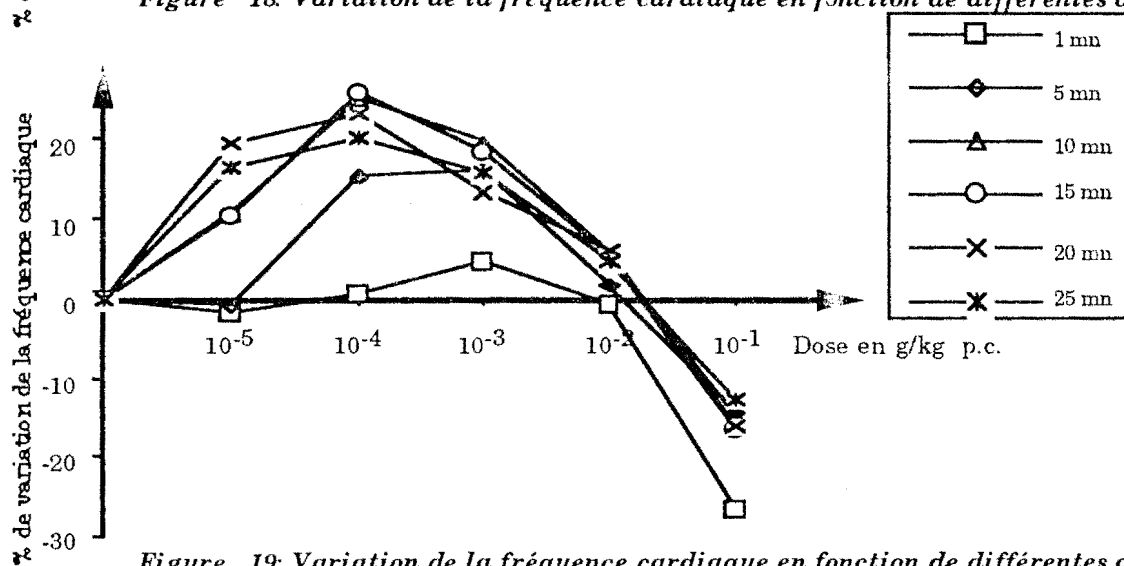


Figure 19: Variation de la fréquence cardiaque en fonction de différentes doses de As

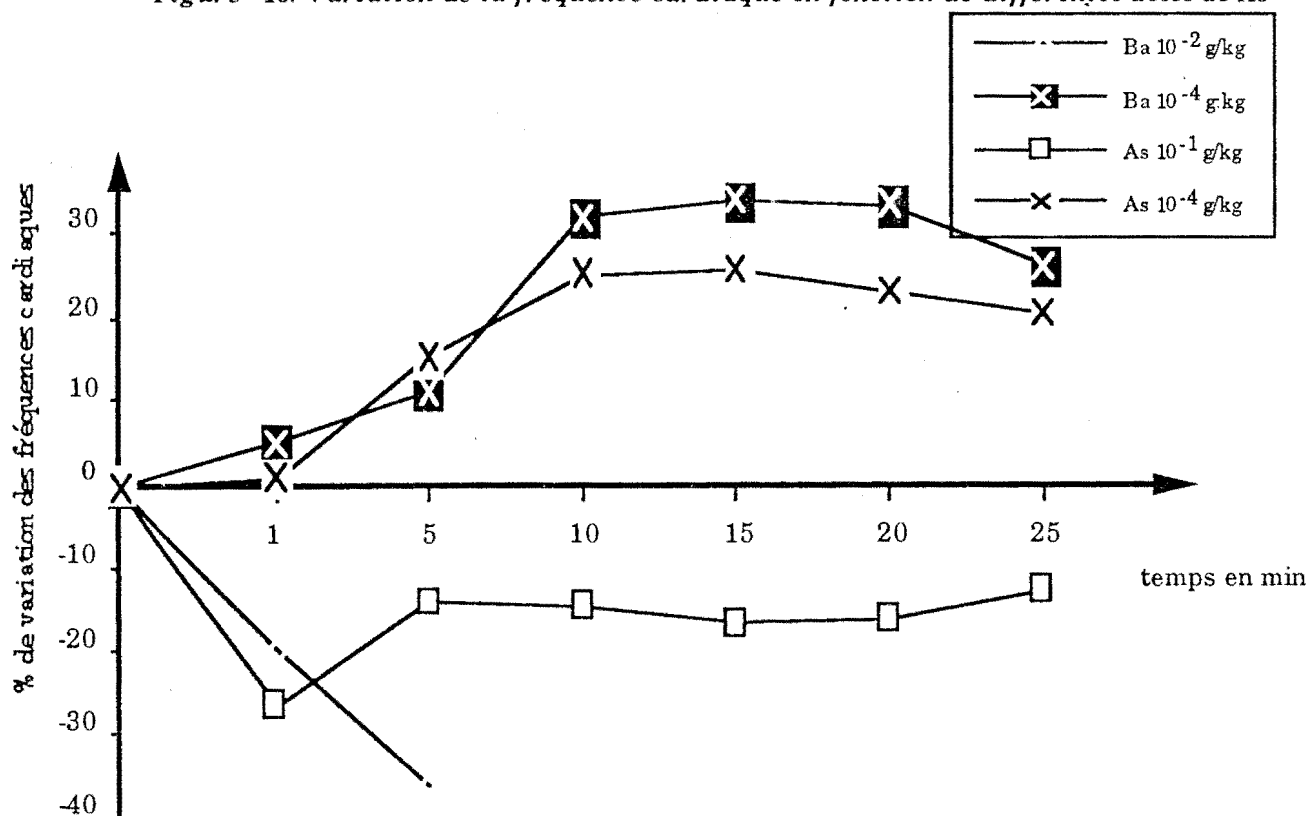


Figure 20: Effets en fonction du temps de différentes doses de Ba et As sur la fréquence cardiaque

2. Effets de Ba et As sur l'amplitude de l'onde R

Ba à 10^{-5} g/kg provoque une augmentation de l'amplitude de l'onde R. Avec des doses supérieures (10^{-4} g/kg, 10^{-3} g/kg et 10^{-2} g/kg), cette amplitude est diminuée avec l'effet maximal à 10^{-3} g/kg.

As diminue l'amplitude de l'onde R aux doses 10^{-5} g/kg et 10^{-4} g/kg avec l'effet maximal situé à 10^{-5} g/kg. Aux doses 10^{-3} g/kg, 10^{-2} g/kg et 10^{-1} g/kg, il y a augmentation de l'amplitude de l'onde R avec le maximum à 10^{-3} g/kg.

Tableau V: Effets de Ba et As sur l'amplitude des ondes R de l'ECG de cobaye (n=4)

% de variation de R		Dose en g/kg				
		10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
Temoin	Ba	0	0	0	0	
	As	0	0	0	0	0
1 min	Ba	3,45±0,03	0±0,12	-1,47±0,09	-1,09±0,02	
	As	-2,54±0,05	1,46±0,01	15,38±0,01	1,82±0,03	4,52±0,03
5 min	Ba	2,29±0,02	-4,59±0,07	-5,88±0,09	-3,26±0,08	
	As	-5,93±0,05	0,73±0,02	11,54±0,05	1,82±0,03	-0,19±0,02
10 min	Ba	-1,15±0,03	-5,75±0,13	-8,82±0,04		
	As	-23,73±0,08	-2,19±0,04	10±0,03	1,82±0	5,46±0
15 min	Ba	2,29±0,02	-2,29±0,04	-11,76±0,05		
	As	-18,64±0,07	-1,46±0,04	13,85±0,03	2,73±0,02	-1,13±0,02
20 min	Ba	0±0,09	0±0,04	-4,41±0,03		
	As	-27,97±0,07	-5,84±0,01	15,38±0,03	0,91±0,02	-1,13±0,02
25 min	Ba	0±0,09	0±0,04	0±0,07		
	As	-16,10±0,07	-5,84±0,01	13,85±0,03	4,54±0,03	-1,13±0,02

Ba à 10^{-5} g/kg augmente l'amplitude de l'onde R de 3 à 4%, après 1 min d'action et cette valeur se maintient jusqu'à 15 min, puis elle revient à la valeur témoin après 20 et 25 min d'action.

Ba à 10^{-3} g/kg diminue l'amplitude de l'onde R de 5% après 5 min d'action et cette amplitude diminue avec le temps pour atteindre 10% à 15 min d'action. Ensuite la valeur revient à la normale à 25 min d'action.

Quant à As, après 1 min d'action, la dose 10^{-3} g/kg provoque une augmentation de 15% qui se maintient jusqu'à 25 min. As à 10^{-5} g/kg provoque une diminution de l'amplitude de l'onde R de 5% après 5 min d'action et cette valeur passe à 25% après 10 min d'action puis oscille entre 15 et 25% jusqu'à 25 min.

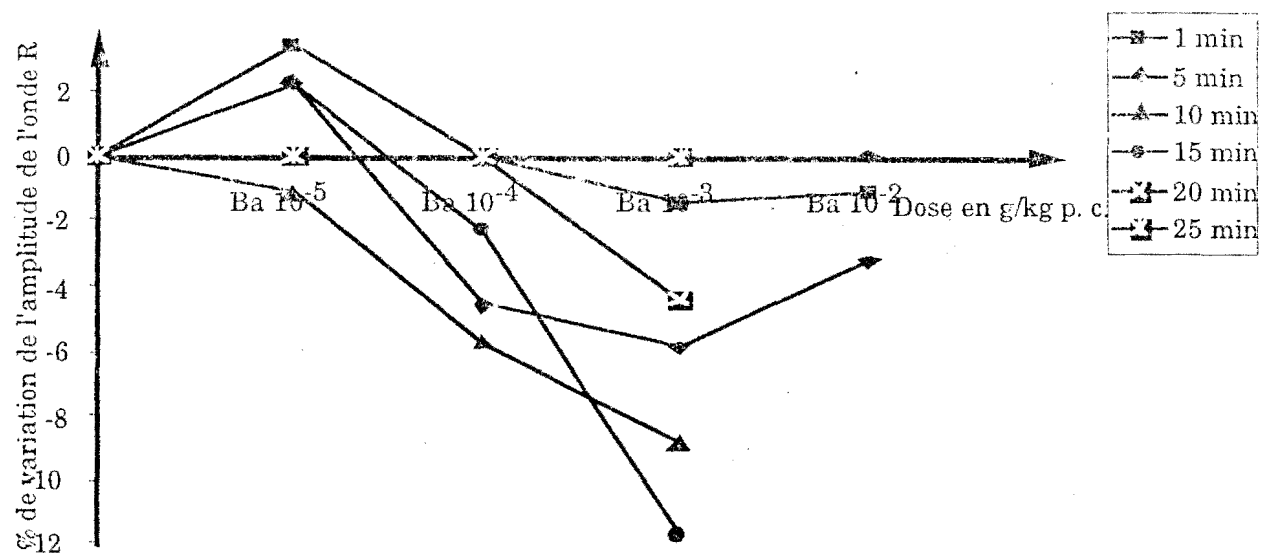


Figure 21: Variation de l'amplitude de l'onde R en fonction de différentes doses de Ba

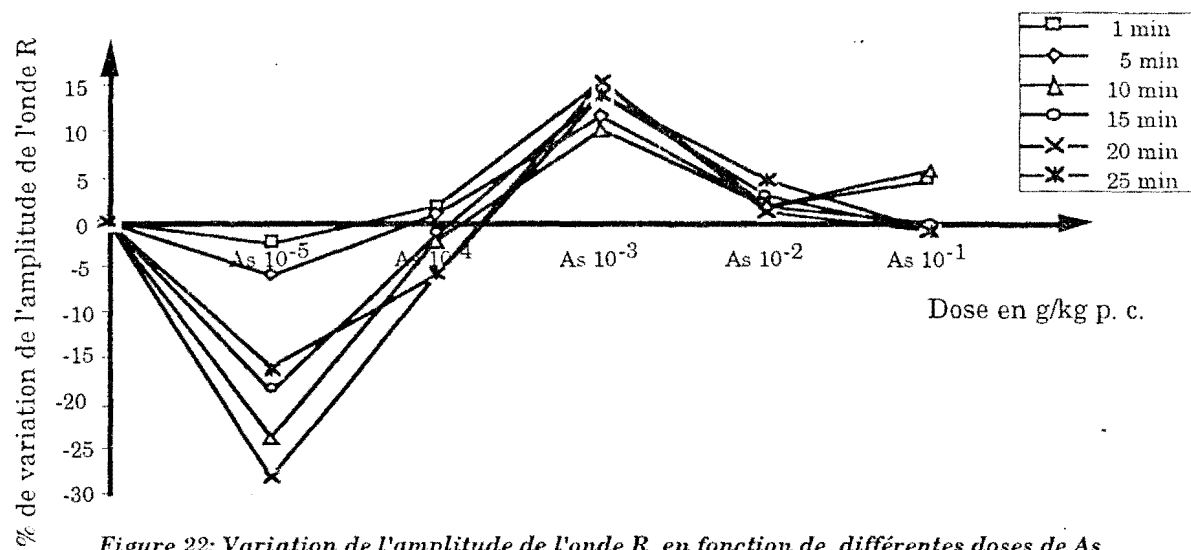


Figure 22: Variation de l'amplitude de l'onde R en fonction de différentes doses de As

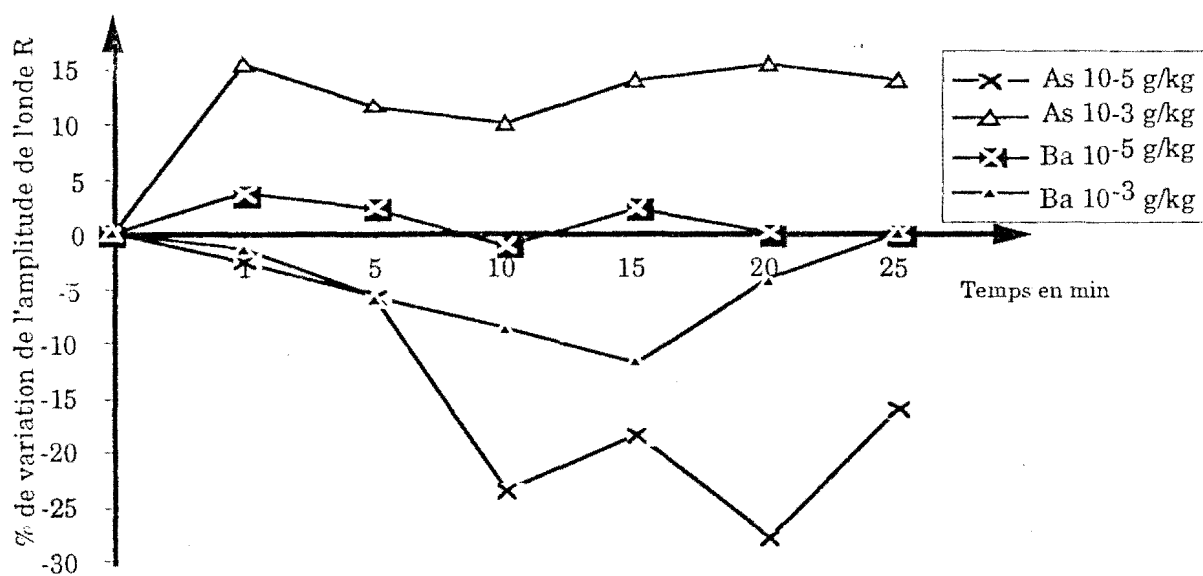


Figure 23: Effets en fonction du temps de différentes doses de Ba et As sur l'amplitude de l'onde R

3. Effets de Ba et As sur la durée du segment PQ

Aux doses 10^{-5} g/kg et 10^{-4} g/kg, Ba diminue la durée du segment PQ avec le maximum de diminution à 10^{-4} g/kg. A la dose 10^{-3} g/kg, Ba augmente la durée PQ (Fig. 33).

Quant à As, il diminue la durée PQ aux doses 10^{-5} g/kg; 10^{-4} g/kg et 10^{-2} g/kg avec le maximum de diminution à 10^{-5} g/kg. Les doses 10^{-3} g/kg et 10^{-1} g/kg augmentent cette durée PQ avec le maximum d'augmentation à 10^{-3} g/kg (Fig. 34).

Tableau VI: Effets de Ba et As sur l'intervalle PQ de l'ECG de cobaye (n=4)

Dose en g/kg % de variation de PQ		10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
		Temoin	Ba	0	0	0
	As	0	0	0	0	0
1 min	Ba	$0 \pm 0,12$	$7,14 \pm 0$	$-6,25 \pm 0,08$	$10 \pm 0,21$	
	As	$-5,88 \pm 0$	$-3,45 \pm 0$	$62,16 \pm 0$	$-3,22 \pm 0,08$	$15 \pm 0,15$
5 min	Ba	$0 \pm 0,12$	$-12,5 \pm 0,04$	$12,5 \pm 0,13$	-50 ± 0	
	As	$-5,88 \pm 0$	0	$40,54 \pm 0$	$-3,22 \pm 0,08$	$10 \pm 0,1$
10 min	Ba	$-5,88 \pm 0$	$-14,29 \pm 0$	$6,25 \pm 0,12$		
	As	$-14,7 \pm 0,07$	$-3,45 \pm 0$	$35,1 \pm 0,05$	$-9,68 \pm 0$	$15 \pm 0,09$
15 min	Ba	$-5,88 \pm 0$	$-12,5 \pm 0,04$	0		
	As	$-11,8 \pm 0,08$	$-3,45 \pm 0$	$32,4 \pm 0,04$	$-9,68 \pm 0$	$5 \pm 0,18$
20 min	Ba	$-5,88 \pm 0$	$-14,29 \pm 0$	$15,6 \pm 0,16$		
	As	$-17,65 \pm 0$	$-3,45 \pm 0$	$40,54 \pm 0$	$-6,45 \pm 0,07$	$-12,5 \pm 0,17$
25 min	Ba	$0 \pm 0,12$	$-10,7 \pm 0,05$	$12,5 \pm 0,13$		
	As	$-17,65 \pm 0$	$-3,45 \pm 0$	$37,8 \pm 0,04$	$-9,68 \pm 0$	-20 ± 0

La représentation de la durée de PQ en fonction du temps montre que Ba à 10^{-3} g/kg diminue d'abord la durée PQ de près de -50% à 1 min d'action puis avec le temps, cette durée se positivise pour atteindre une augmentation de 10 à 15% à 20-25 min. À 10^{-4} g/kg, Ba provoque à 1 min d'action, une augmentation de PQ de 7,14% puis avec le temps, cette durée devient négative pour atteindre -12,5% après 5 min d'action pour se maintenir dans cet intervalle jusqu'à 25 min (Fig. 35).

À 10^{-3} g/kg, As augmente la durée PQ de 62,16% après seulement 1 min d'action puis cette valeur baisse jusqu'à 40,54% après 5 min d'action, puis l'effet se maintient jusqu'à 25 min (Fig. 35).

As à 10^{-5} g/kg diminue la durée PQ de -5,88% après 1 à 5 min d'action. Après 10 min et 25 min, le pourcentage de diminution de la durée PQ est de -14,70% et -17,65% respectivement (Fig. 35).

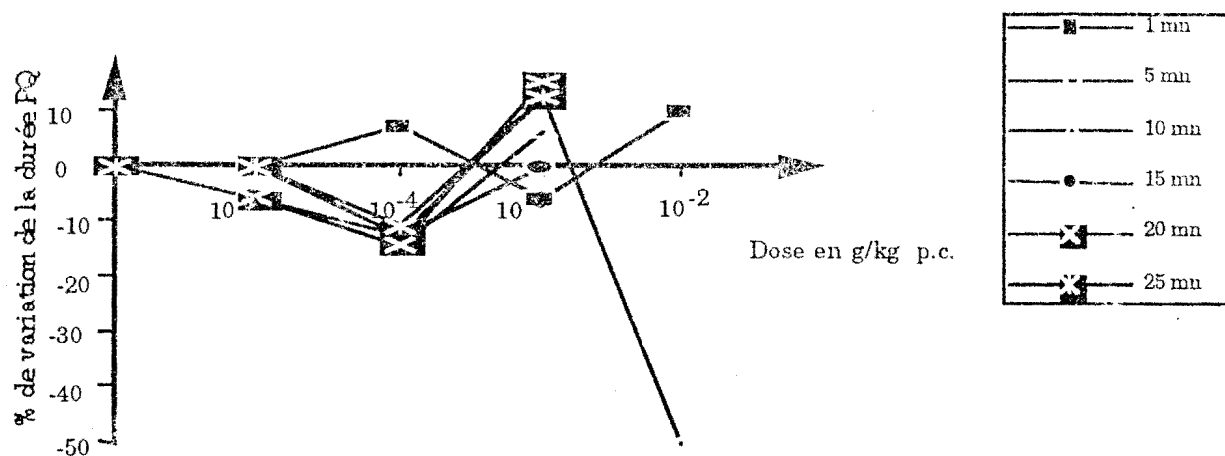


Figure 24: Variation de la durée du segment PQ en fonction de différentes doses de Ba

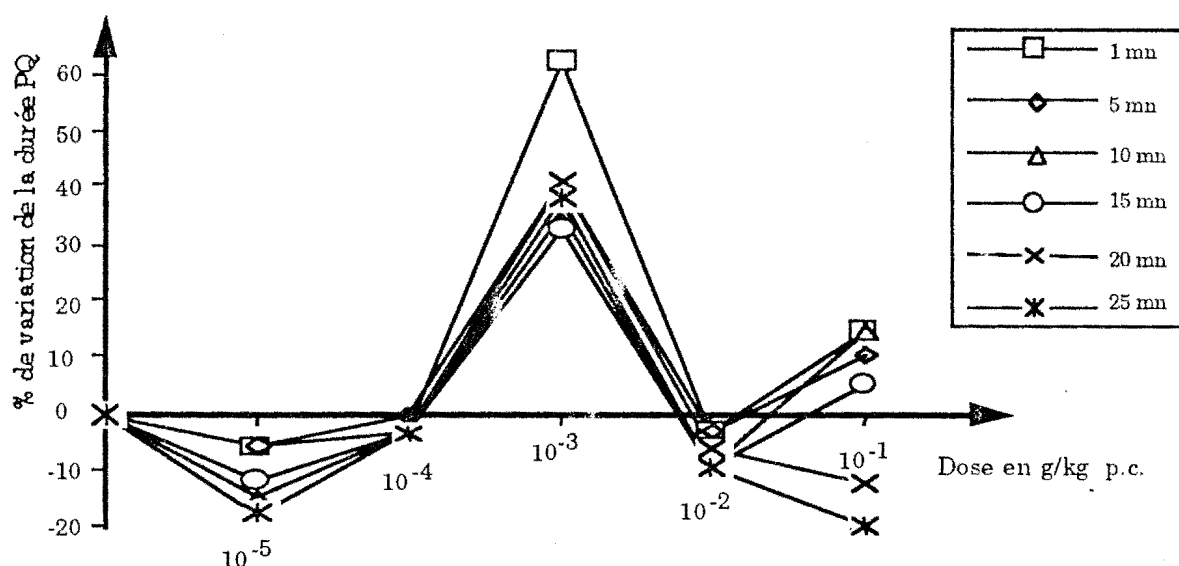


Figure 25: Variation de la durée du segment PQ en fonction de différentes doses de As

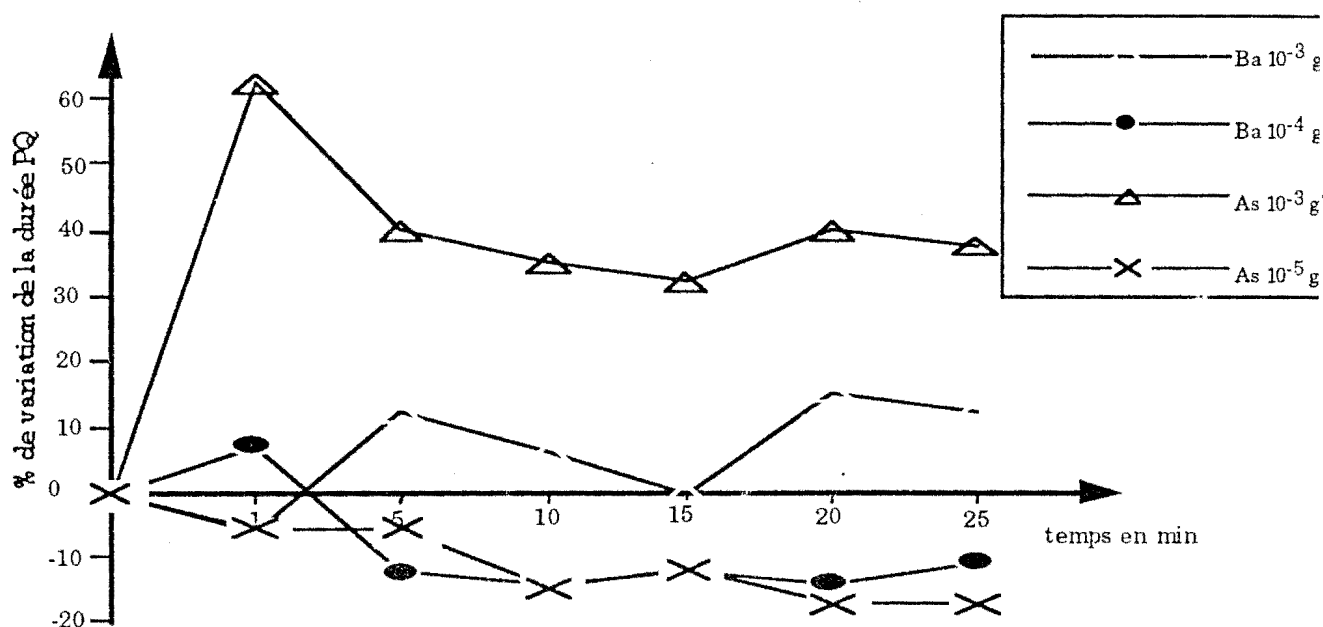


Figure 26: Effets en fonction du temps de différentes doses de Ba et As sur la durée du segment PQ

4. Effets de Ba et As sur la durée du segment QT

Ba, aux doses 10^{-5} g/kg; 10^{-4} g/kg et 10^{-3} g/kg diminue la durée QT avec le maximum de diminution à 10^{-4} g/kg (Fig. 36). Quant à As, il diminue cette durée QT aux doses 10^{-5} g/kg; 10^{-4} g/kg; 10^{-3} g/kg et 10^{-2} g/kg avec le maximum de diminution à 10^{-3} g/kg (Fig. 37). La durée QT est augmentée à la dose 10^{-1} g/kg pour As et 10^{-2} g/kg pour Ba.

Tableau VII: Effets de Ba et As sur l'intervalle QT de l'ECG de cobaye (n=4)

% de variation de QT		Dose en g/kg				
		10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
Temoin	Ba	0	0	0	0	
	As	0	0	0	0	0
1 min	Ba	$-9,09 \pm 0$	$-14,29 \pm 0$	$-10,8 \pm 0,07$	$40,74 \pm 0,21$	
	As	$1,43 \pm 0,03$	0	$-27,91 \pm 0,07$	$7,14 \pm 0$	$53,7 \pm 0,11$
5 min	Ba	$-6,06 \pm 0,06$	$-8,6 \pm 0,07$	$-1,54 \pm 0,07$	$174,07 \pm 0$	
	As	$2,86 \pm 0$	$-14,28 \pm 0$	$-39,53 \pm 0$	$-7,14 \pm 0$	$27,78 \pm 0,03$
10 min	Ba	$0 \pm 0,06$	$-31,43 \pm 0$	$-7,69 \pm 0$		
	As	$-2,86 \pm 0$	$-27,14 \pm 0,04$	$-40,69 \pm 0,04$	$-7,14 \pm 0$	$25,92 \pm 0$
15 min	Ba	$15,15 \pm 0,08$	$-31,43 \pm 0$	$-4,61 \pm 0,12$		
	As	$-5,71 \pm 0,06$	$-25,71 \pm 0$	$-37,21 \pm 0,07$	$0 \pm 0,08$	$-25,92 \pm 0$
20 min	Ba	$-9,09 \pm 0$	$-34,3 \pm 0,09$	$-1,54 \pm 0,07$		
	As	$-14,28 \pm 0$	$-22,86 \pm 0,07$	$-39,53 \pm 0$	$-7,14 \pm 0$	$40,74 \pm 0,06$
25 min	Ba	$-12,12 \pm 0,07$	$-30 \pm 0,04$	$-4,61 \pm 0,06$		
	As	$-11,43 \pm 0,07$	$-17,14 \pm 0,07$	$-37,21 \pm 0,07$	$-3,57 \pm 0,07$	$33,33 \pm 0$

L'évolution de l'effet en fonction du temps montre que Ba à 10^{-4} g/kg diminue la durée QT qui est réduite de -14,25% à 1 min, puis -8,57% à 5 min et cette diminution atteint -31,43% à 10-15 min pour se maintenir dans cet intervalle jusqu'à 25 min (Fig. 38).

À 10^{-2} g/kg, Ba augmente la durée QT de 40,74% à 1 min puis de 174,07% à 5 min. L'animal meurt après 5 min d'action du venin (Fig. 38).

As utilisé à 10^{-3} g/kg diminue la durée QT de -27,91% après 1 min d'action et de -39,53% après 5 min. L'effet est maintenu à cette valeur jusqu'à 25 min (Fig. 38).

À la dose élevée (10^{-1} g/kg), As augmente la durée QT de 53,70% après 1 min d'action et de 27,78% après 5 min à 25 min d'action (Fig. 38).

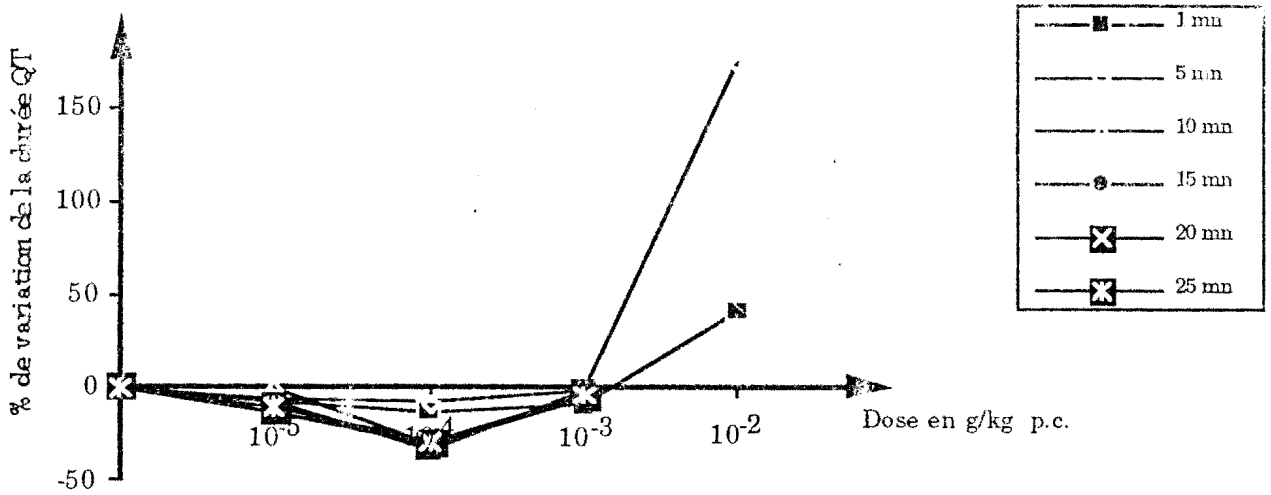


Figure 27 : Variation de la durée du segment QT en fonction de différentes doses de Ba

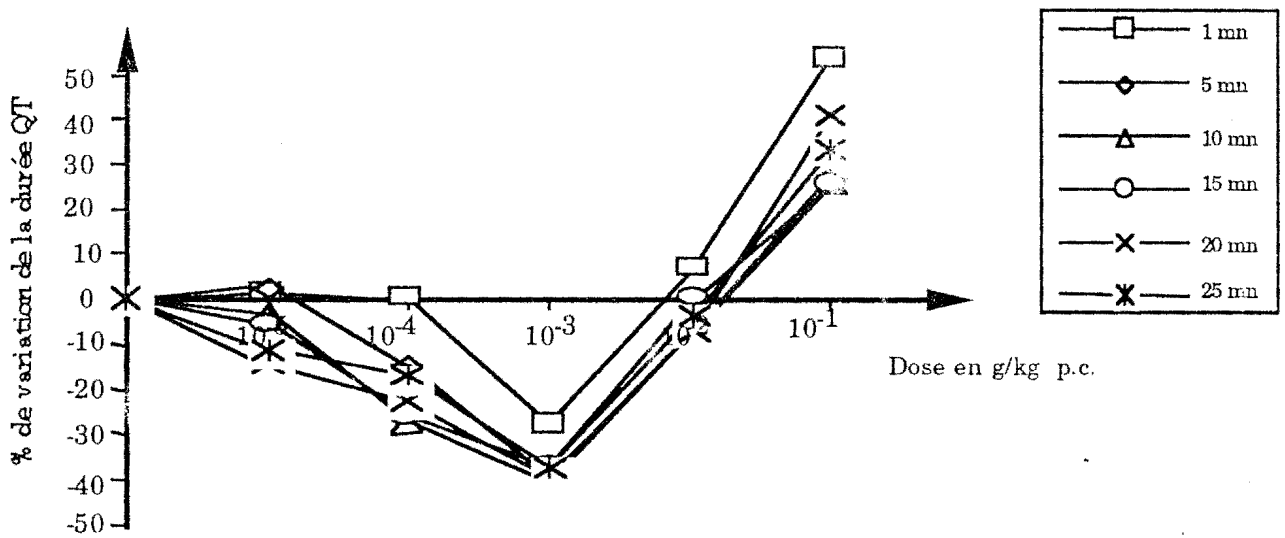


Figure 28 : Variation de la durée du segment QT en fonction de différentes doses de As

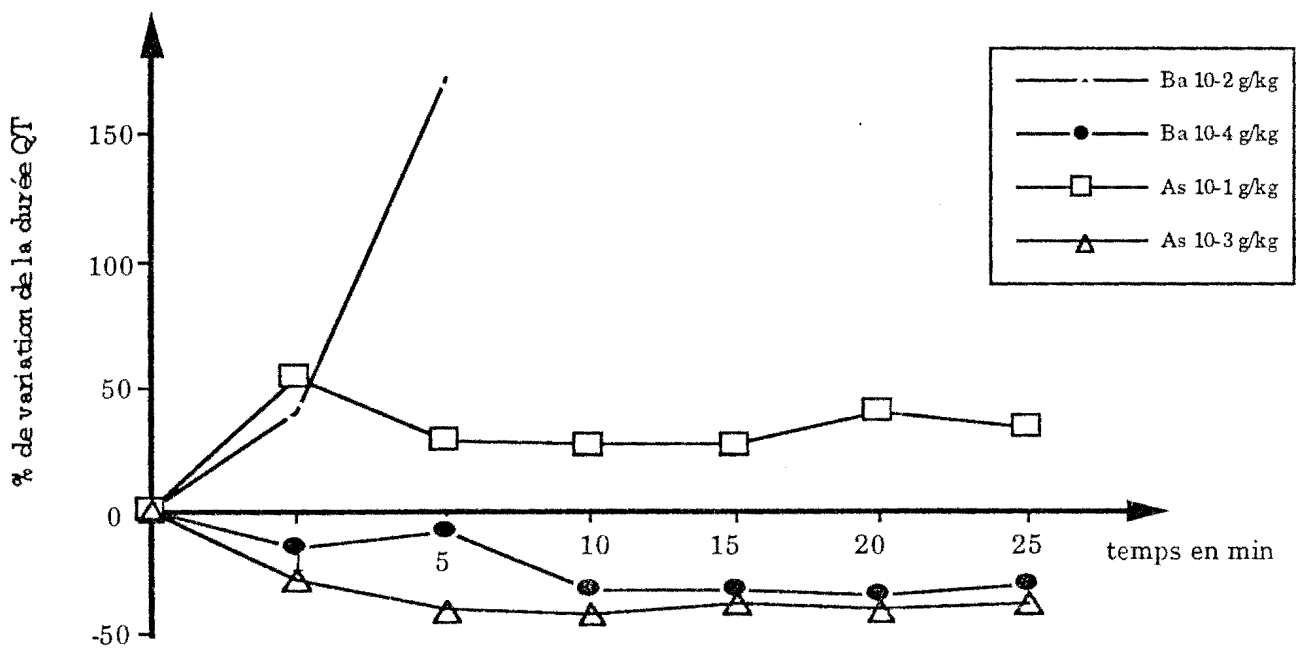


Figure 29 : Effets en fonction du temps de différentes doses de Ba et As sur la durée du segment QT

5. Discussions et conclusions

Pour les faibles concentrations, Ba et As ont des effets chronotropes positifs. Pour les doses plus élevées de Ba et As, on observe des effets chronotropes négatifs.

Aux faibles doses, Ba augmente l'amplitude de l'onde R alors que As les diminue à ces doses faibles. Aux fortes doses, l'amplitude de l'onde R diminue avec Ba mais est augmentée avec As.

Alors que Ba à 10^{-4} g/kg et As à 10^{-3} g/kg diminuent la durée QT, les doses de Ba de 10^{-2} g/kg et de As de 10^{-1} g/kg augmentent cette durée.

La durée PQ augmente sous l'effet de Ba à 10^{-3} g/kg et As à 10^{-3} g/kg. La dose 10^{-2} g/kg de Ba et As réduit la durée PQ.

Les doses de Ba à 10^{-5} g/kg et de As à 10^{-3} g/kg présentent des effets chronotropes positifs et augmentent l'amplitude de l'ondes R. Ceci indique une augmentation de l'activité cardiaque. Le processus normal de stimulation du coeur naît dans le noeud SA. Ce noeud atteint plus rapidement son potentiel critique et impose de ce fait son rythme à tout le coeur. La stimulation se propage d'emblée à toute la masse des oreillettes qui se contracte en bloc (SEROUSSI et al., 1991).

Ba et As déclencheraient la dépolarisation auriculaire en augmentant la vitesse avec laquelle le potentiel de repos du noeud SA évolue vers le potentiel seuil, en accélérant les échanges ioniques. La valeur critique étant atteinte, les cellules du noeud SA se dépolarisent rapidement (DUCHÊNE-MARULLAZ, 1989). La stimulation qui arrive au niveau du noeud AV voit sa vitesse de conduction (effet dromotrope) diminuée et la période réfractaire est allongée, ce qui allonge la durée PQ (GODFRAIND, 1989).

Nous observons que l'allongement de l'intervalle PQ traduit une diminution de la vitesse de propagation de l'onde de dépolarisation au niveau du noeud AV (RUCKEBUSCH, 1981). La diminution de la durée QT est un phénomène physiologique qui est dû à une redistribution ionique. Le raccourcissement de QT serait dû à une hypercalcémie et la réduction de ST est provoquée par une hypokaliémie (GOLDMAN, 1979; RULLIÈRE, 1979; AG ARYA, 1995).

La fréquence cardiaque est augmentée du fait que la dépolarisation et la repolarisation auriculaires et ventriculaires se font plus rapidement suite à une diminution de la durée QT et donc un raccourcissement de la durée du plateau du PA. Ceci correspondrait à une activation de l'efflux potassique, puisque le temps de repolarisation diminue. Or, dans le muscle cardiaque, lorsque la fréquence cardiaque

augmente, le temps de repolarisation diminue (GANONG, 1977). IK_1 est le courant responsable de la phase de repolarisation (HUME et UEHARA, 1986). Le blocage du courant potassique IK_1 entraîne un allongement du plateau du potentiel d'action (ESCANDE et al., 1992). Ce qui indique que IK_1 serait activé par Ba et As. Cette augmentation de la durée du plateau maintient plus longtemps les cellules myocardiques dans l'état dépolarisé, ce qui permet de faire entrer plus de calcium dans la cellule par l'intermédiaire du courant calcique lent (MORAD et TRAUTWEIN, 1968). Le calcium intracytosolique augmente alors battement à battement.

Aux doses élevées, Ba et As ont des effets chronotropes négatifs. La diminution de la fréquence cardiaque serait due soit à une stimulation vagale ou une diminution du tonus sympathique soit à une action directe sur le tissu conducteur cardiaque. Ces doses augmentent aussi la durées QT. L'allongement de QT coïnciderait avec une diminution de la fréquence cardiaque et l'allongement de ST et par conséquent QT serait provoqué par une hypocalcémie (GANONG, 1977; HUANG et al., 1992). La diminution de la durée PQ fait penser que les influx nés du noeud AV sont rapidement transmis au reste du coeur et que les ventricules se seraient ainsi trouvés excités plus tôt que normalement (SAMSON WRIGHT, 1973). Ainsi, le rythme ventriculaire cause un pouls irrégulier qui peut être réduit jusqu'à obtenir un rythme ventriculaire normal (GODFRAIND, 1989). C'est ce qui expliquerait qu'à fortes doses, Ba et As modifient très peu l'onde R.

III. EFFETS DE Ba ET As SUR LE COEUR "IN SITU" DE CRAPAUD

1- Effets sur l'amplitude des ondes cardiaques

Sur le coeur de crapaud aux concentrations 10^{-6} à 10^{-2} g/ml, Ba présente un effet inotrope négatif. L'effet maximal est observé à la concentration 10^{-3} g/ml (Fig. 35). À cette concentration, Ba diminue l'amplitude des contractions cardiaques de -15% après 1 minute d'action et après 5 minutes d'action. Cette diminution est de -60% et cette valeur se maintient jusqu'à 19 minutes (Fig. 37).

As présente un effet inotrope négatif pour les concentrations 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} et 10^{-1} g/ml (Fig. 36) avec l'effet maximal à 10^{-4} g/ml qui diminue l'amplitude des contractions cardiaques de 8% après 1 minute d'action et cette diminution atteint -45% à -50% après 5 minutes d'action et se maintient jusqu'à 10 minutes. À la concentration 10^{-2} g/ml, As provoque un effet inotrope négatif à 1 min d'action. Après 5 et 10 min, il augmente l'amplitude des contractions cardiaques de 14,28% et 26,67% respectivement (Fig. 37).

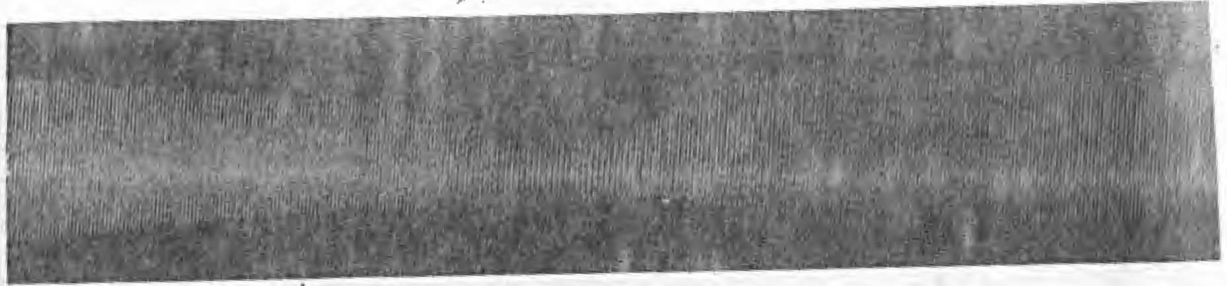
Les résultats ci-dessus montrent que Ba et As présentent des effets inotropes négatifs sur le coeur de crapaud. Nous avons essayé d'étudier l'interaction Ba-As. Ainsi, suite à l'injection de Ba à 10^{-3} g/ml à un coeur de crapaud, nous injectons As à 10^{-3} g/ml 10 min après. Nous constatons que As 10^{-3} g/ml potentialise l'effet du venin en augmentant l'inotropie négative (Fig. 39). Par contre, Ba 10^{-4} g/ml injecté 5 min après As 10^{-4} g/ml reverse l'inotropie négative engendrée par As 10^{-4} g/ml (Fig. 38). Donc, lorsque As est injecté avant Ba, Ba induit un effet antagoniste et quand c'est Ba qui est injecté avant As, As présente un effet agoniste, potentialisant l'effet de Ba.

Tableau VIII: Effets de Ba et As sur l'amplitude des contractions du coeur in situ de crapaud (n=4)

% de variation de l'amplitude cardiaque		Concentration en g/ml				
		10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
Temoin	Ba	0	0	0	0	
	As	0	0	0	0	0
1 min	Ba	1,78	-14,41	-16	-3,45	
	As	-9,41	-8,86	-5,83	-19,05	-20,29
5 min	Ba	0	-20,72	-58,67	-6,89	
	As	-2,35	-48,1	0,83	14,28	-37,68
10 min	Ba	-7,14	-28,83	-61,33	-31,03	
	As	-5,88	-54,43	-23,33	26,67	-36,23
15 min	Ba	-16,07	-31,53	-64	-39,08	
	As					
19 min	Ba	-16,07	-31,53	-64	-40,23	
	As					

Tableau IX: Effets de Ba et As sur l'amplitude des contractions du coeur in situ de crapaud (n=4) lorsque l'une des substances est injectée avant l'autre

% de variation de l'amplitude cardiaque	Temps					
	0	1 min	5 min	10 min	15 min	20 min
As 10^{-4} g/ml	0	-8,86	-48,1	-54,43	-53,43	-53,43
As 10^{-4} g/ml / Ba 10^{-4} g/ml	0	-40	-44	-24	-12	-16
Ba 10^{-3} g/ml	0	-16	-58,67	-61,33	-64	-64
Ba 10^{-3} g/ml / As 10^{-3} g/ml	0	-57,89	-47,37	-57,89	-73,68	-68,42

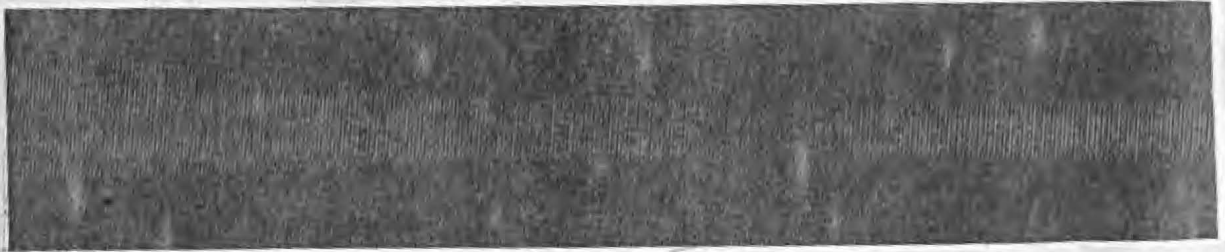


Temoin

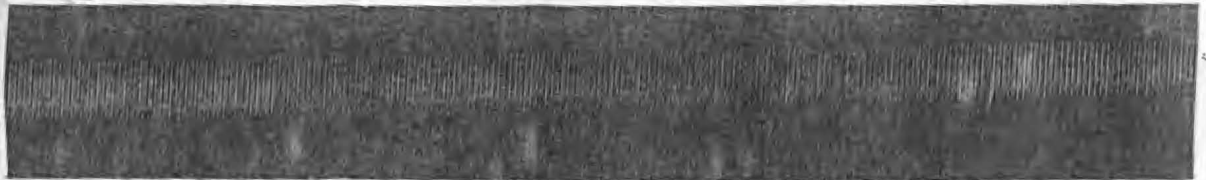


Ba

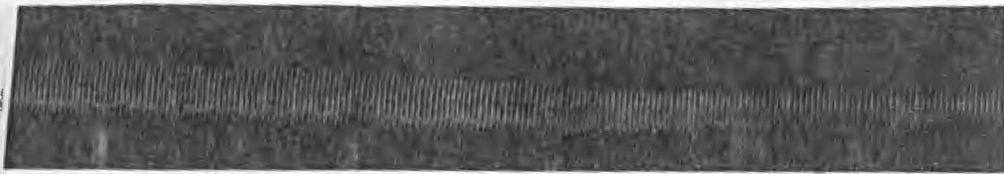
5 min



10 min



15 min



20 min

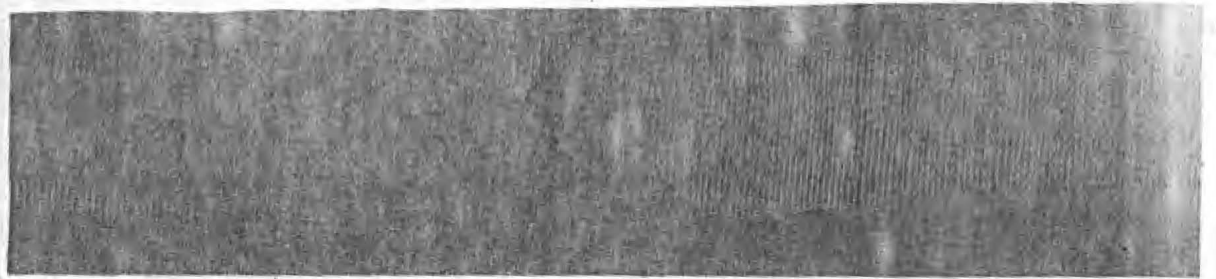


10 mm



25 sec

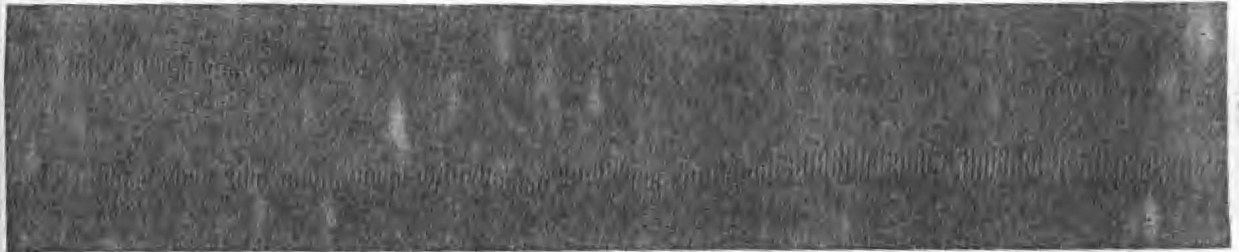
Figure 30: Effets de Ba 10^{-3} g/ml sur le coeur in situ de crapaud



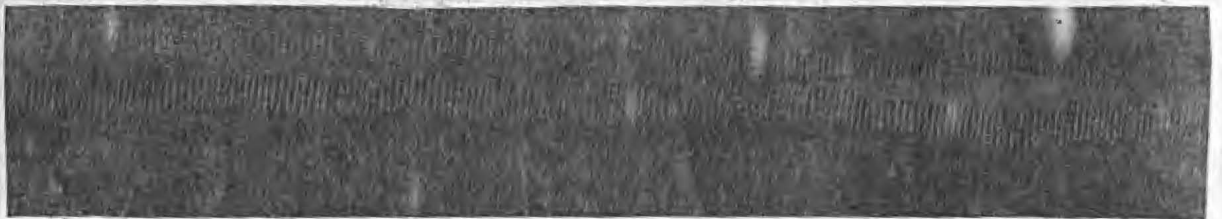
Temoin



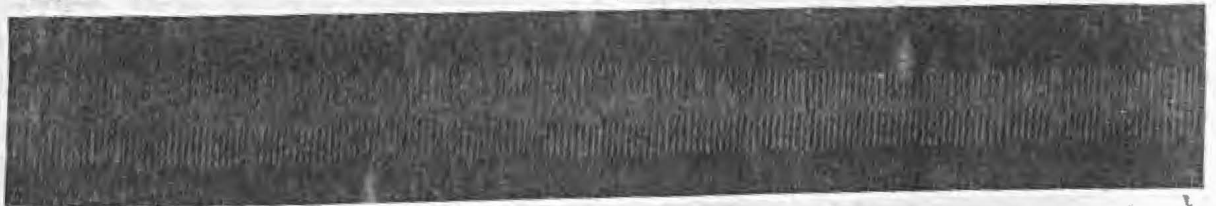
As



5 min



10 min



15 min



20 min

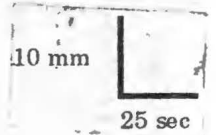
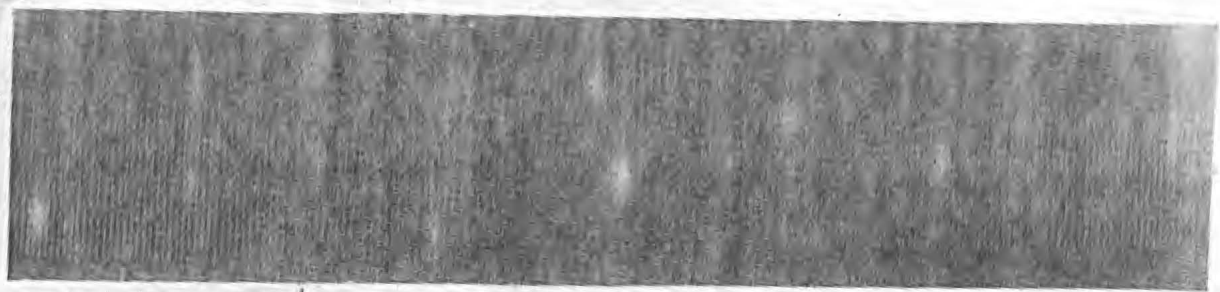


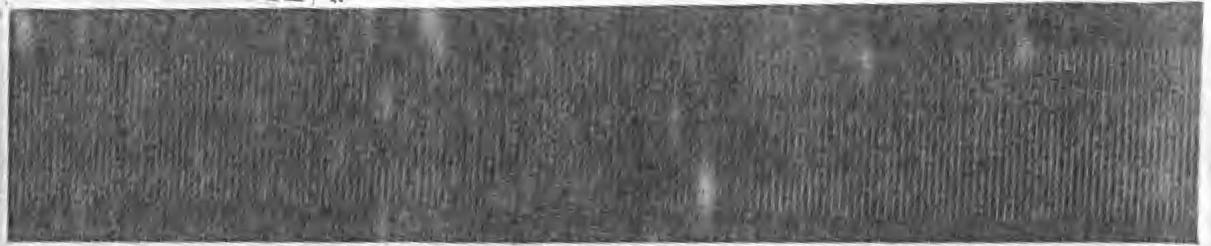
Figure 31 : Effets de As 10^4 g/ml sur le coeur in situ de crapaud



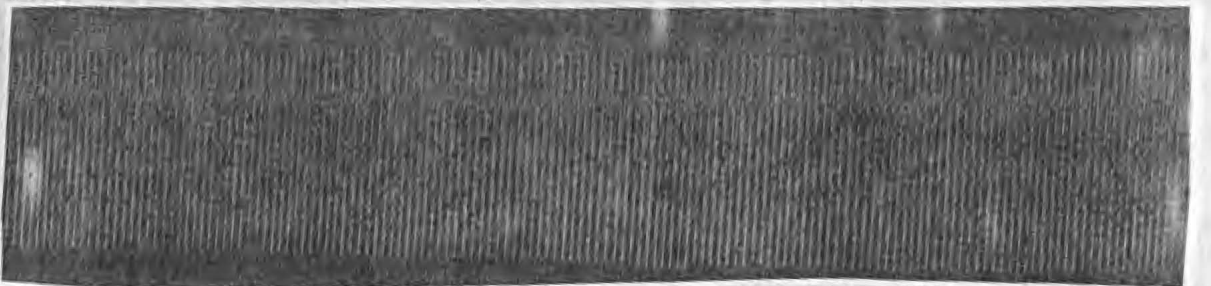
Temoin

As

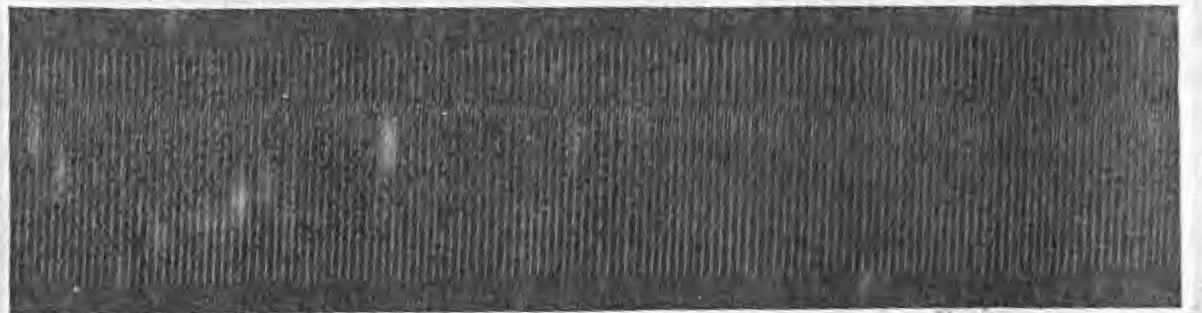
5 min



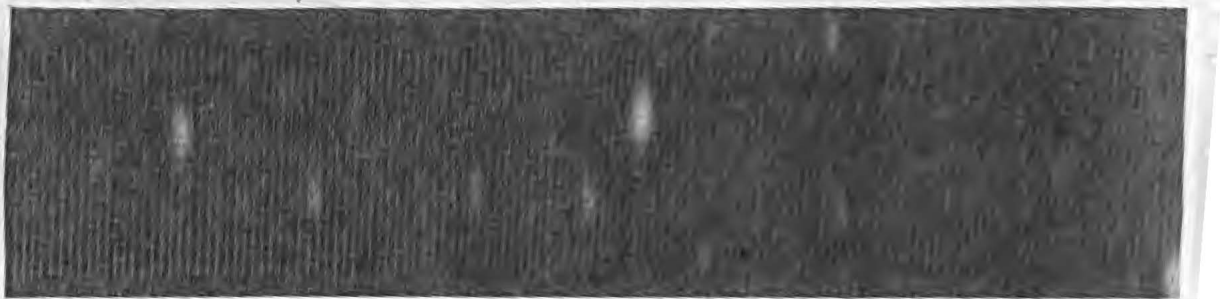
10 min



15 min



20 min



10 mm

25 sec

Figure 32 : Effets de $As\ 10^2\ g/ml$ sur le coeur in situ de crapaud

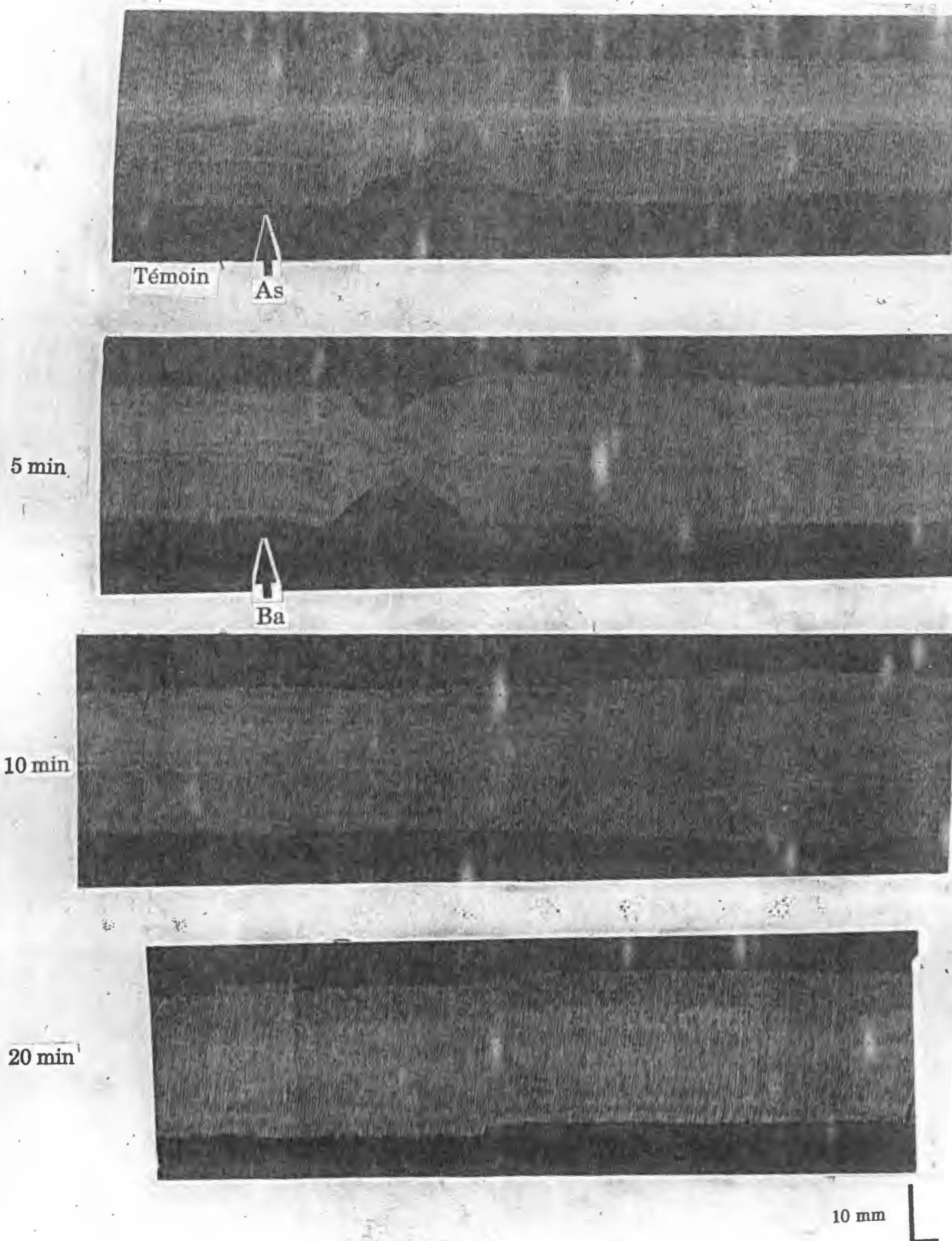


Figure 33 : Effets antagonistes du venin et de l'antivenin sur le coeur in situ de crapaud, lorsque $As\ 10^4\ g/ml$ est injecté avant $Ba\ 10^4\ g/ml$

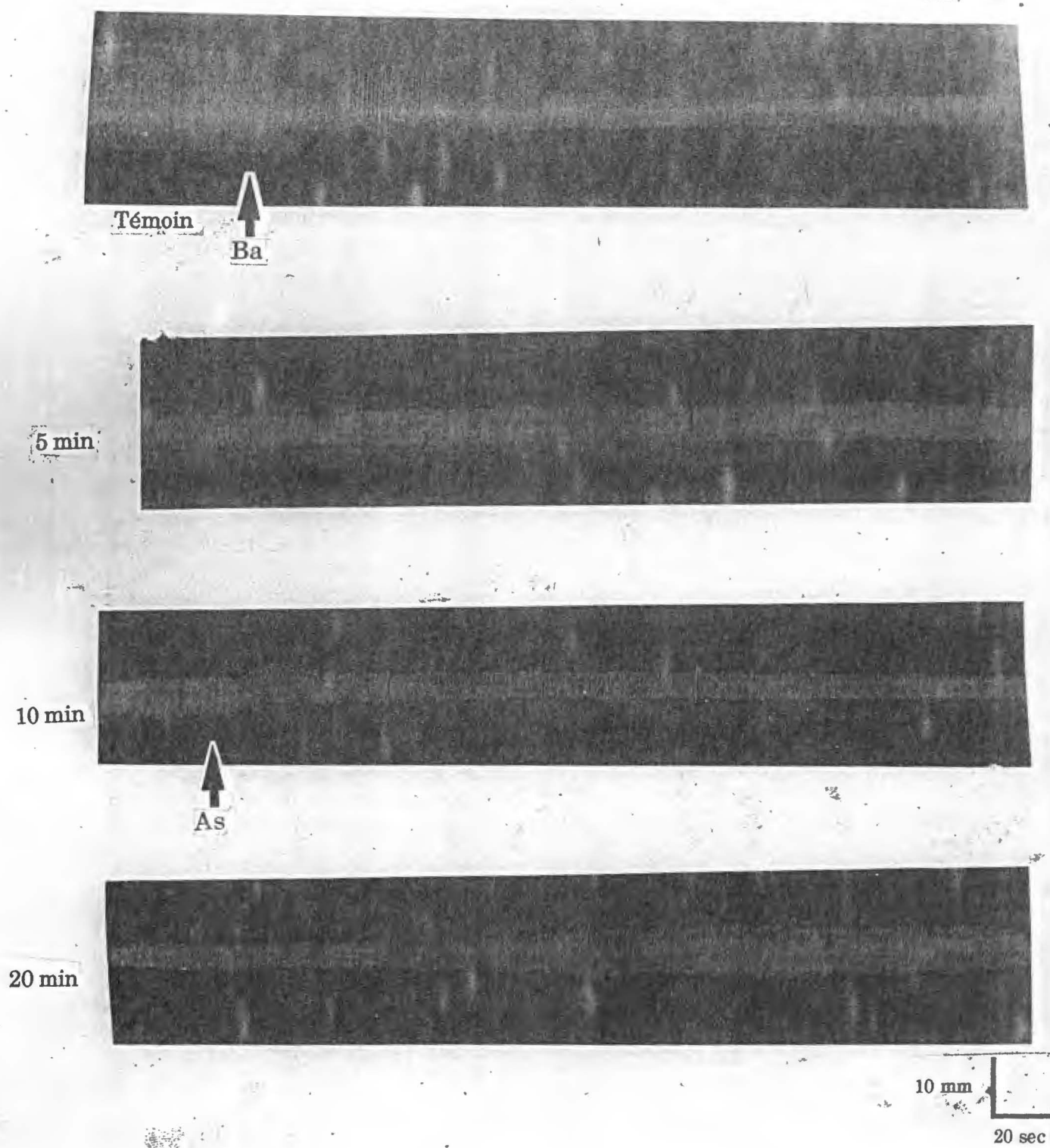


Figure 3A : Effets antagonistes du venin et de l'antivenin sur le coeur in situ de crapaud, lorsque Ba 10^3 g/ml est injecté avant As 10^3 g/ml

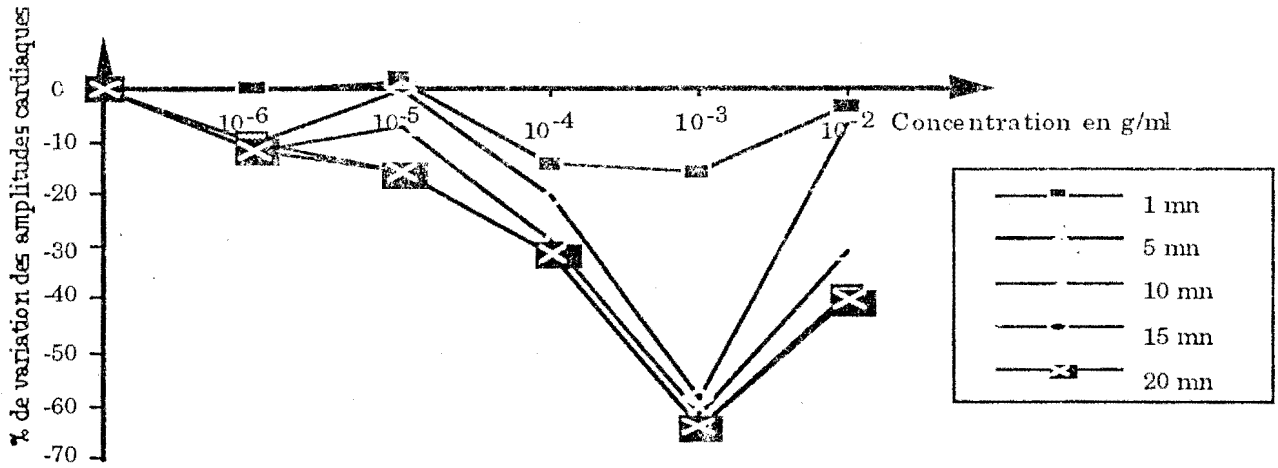


Figure 35: Variation de l'amplitude des contractions cardiaques de crapaud en fonction de concentrations de Ba

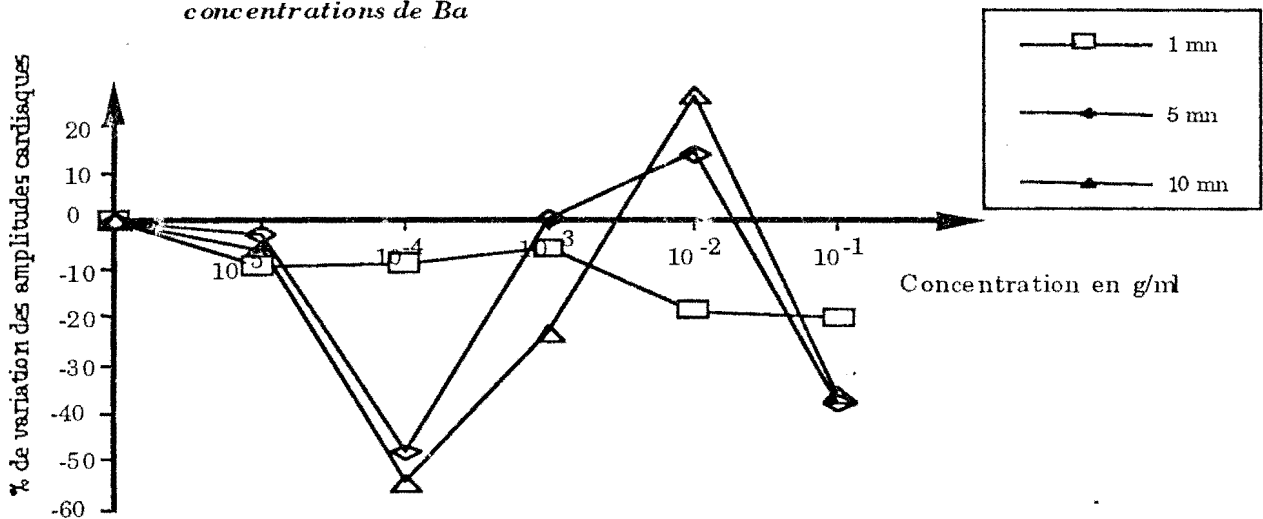


Figure 36: Variation de l'amplitude des contractions cardiaques de crapaud en fonction de concentrations de As

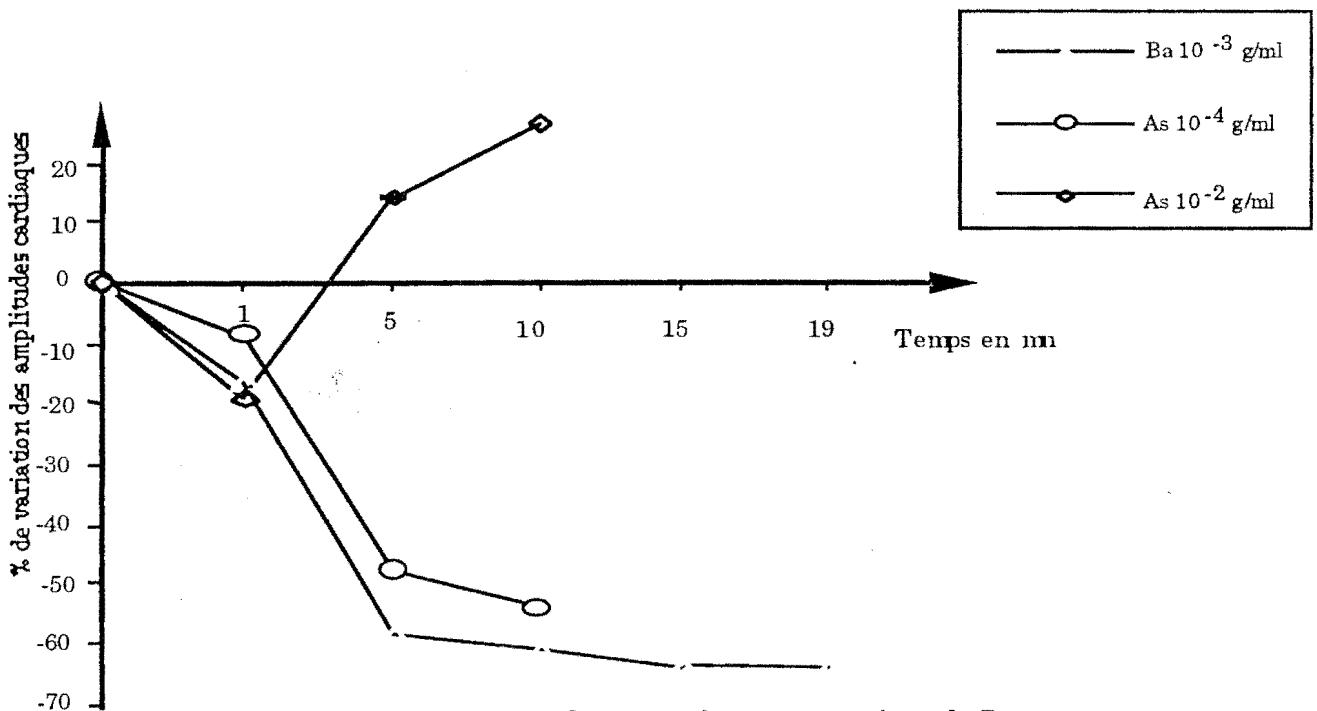


Figure 37: Effets en fonction du temps de concentrations de Ba et sur l'amplitude des contractions cardiaques de crapaud

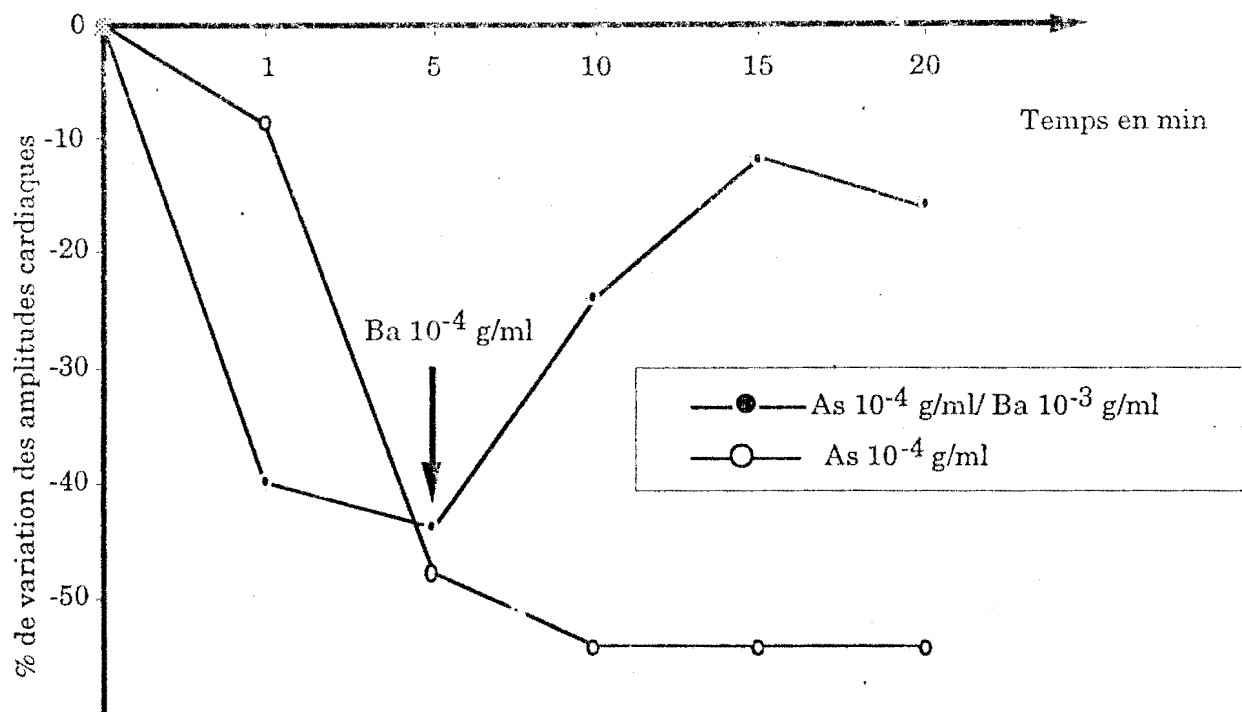


Figure 38 : Effets en fonction du temps de Ba et As sur l'amplitude des contractions cardiaques de crapaud lorsque As est injecté avant Ba

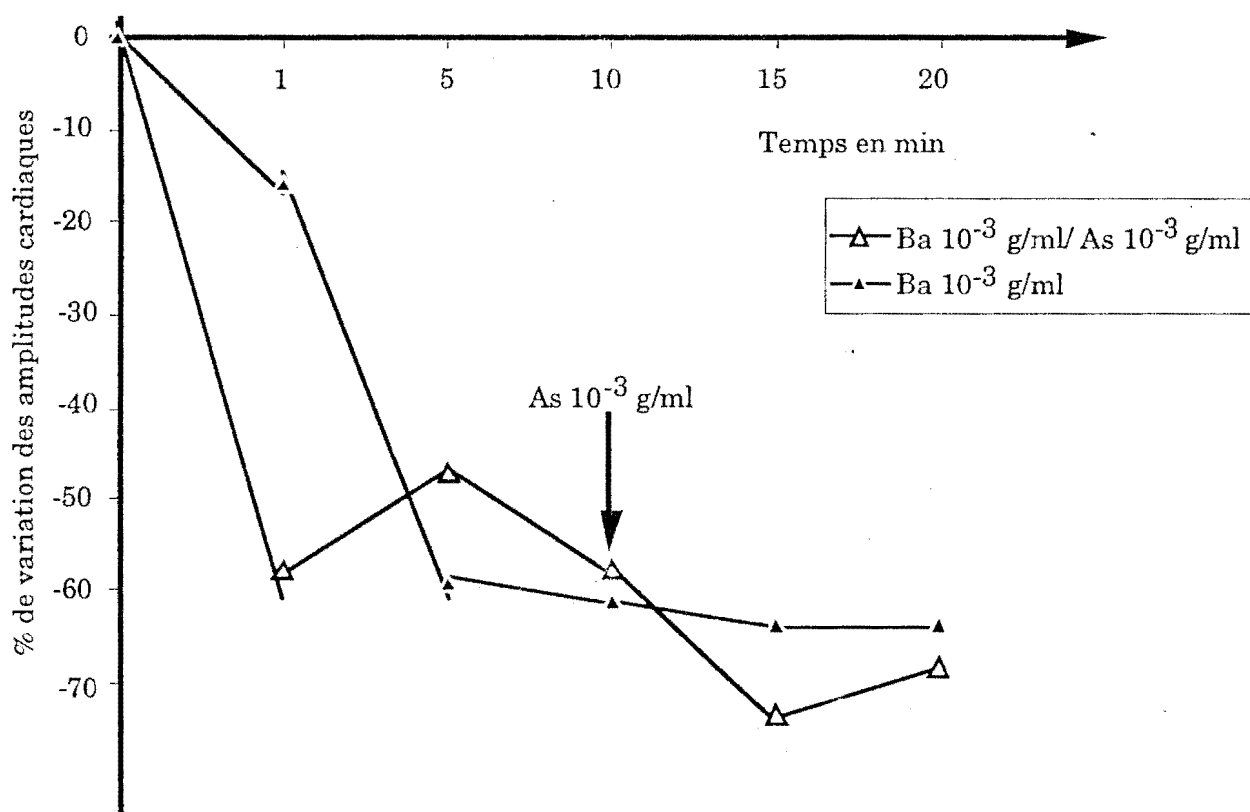


Figure 39 : Effets en fonction du temps de Ba et As sur l'amplitude des contractions cardiaques de crapaud lorsque As est injecté avant Ba

2- Effets sur la fréquence cardiaque

Ba et As ont des effets chronotropes négatifs pour toutes les concentrations (Fig. 40, 41 et 42).

Nous avons aussi étudié l'interaction Ba-As au niveau de la fréquence cardiaque avec les mêmes concentrations. Là aussi, Ba 10^{-4} g/ml reverse l'effet chronotrope négatif provoqué par As 10^{-4} g/ml (Fig. 43) alors que As 10^{-3} g/ml potentialise l'effet chronotrope négatif induit par Ba 10^{-3} g/ml (Fig. 44).

Tableau X: Effets de Ba et As sur la fréquence des contractions du coeur in situ de crapaud (n=4)

% de variation de la fréquence cardiaque		Concentration en g/ml				
		10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
Temoin	Ba	0	0	0	0	
	As	0	0	0	0	0
1 min	Ba	-1,15	0,75	-13,21	-7,59	
	As	-0,66	-0,32	-1	2,39	-13,25
5 min	Ba	-2,69	-2,64	5,19	-4,22	
	As	-9,9	-9,58	-17,67	-5,14	-7,57
10 min	Ba	-3,46	-3,77	-2,36	-8,86	
	As	-9,24	-10,86	-9,67	-11,98	-7,89
15 min	Ba	-8,07	-4,9	-6,13	-14,34	
	As					
19 min	Ba	-12,31	-6,41	-7,07	-16,03	
	As					

Tableau XI: Effets de Ba et As sur la fréquence du coeur in situ de crapaud (n=4) lorsque l'une des substances est injectée avant l'autre

% de variation de l'amplitude cardiaque	Temps					
	0	1 min	5 min	10 min	15 min	20 min
As 10^{-4} g/ml	0	-0,32	-9,58	-10,86	-10,12	-11,25
As 10^{-4} g/ml / Ba 10^{-4} g/ml	0	-2,17	-1,09	15,22	-4,35	-1,09
Ba 10^{-3} g/ml	0	-13,21	5,19	-2,36	-6,13	-7,07
Ba 10^{-3} g/ml / As 10^{-3} g/ml	0	-8,62	1,72	-10,34	-27,59	-25,86

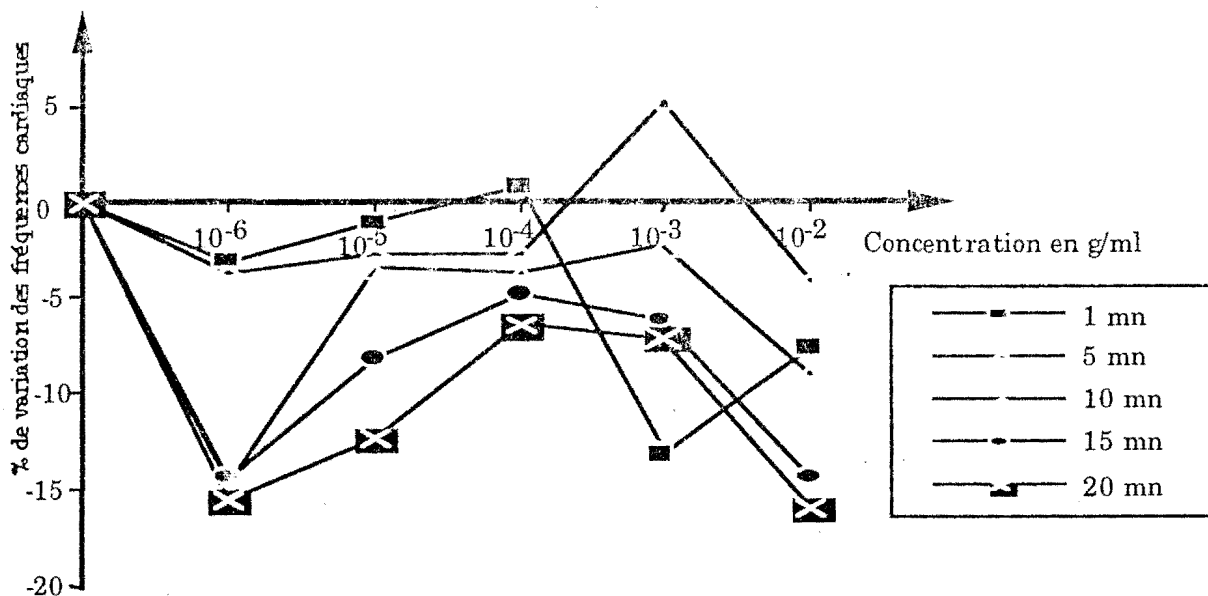


Figure 40 : Variation de la fréquence cardiaque de crapaud en fonction de concentrations de

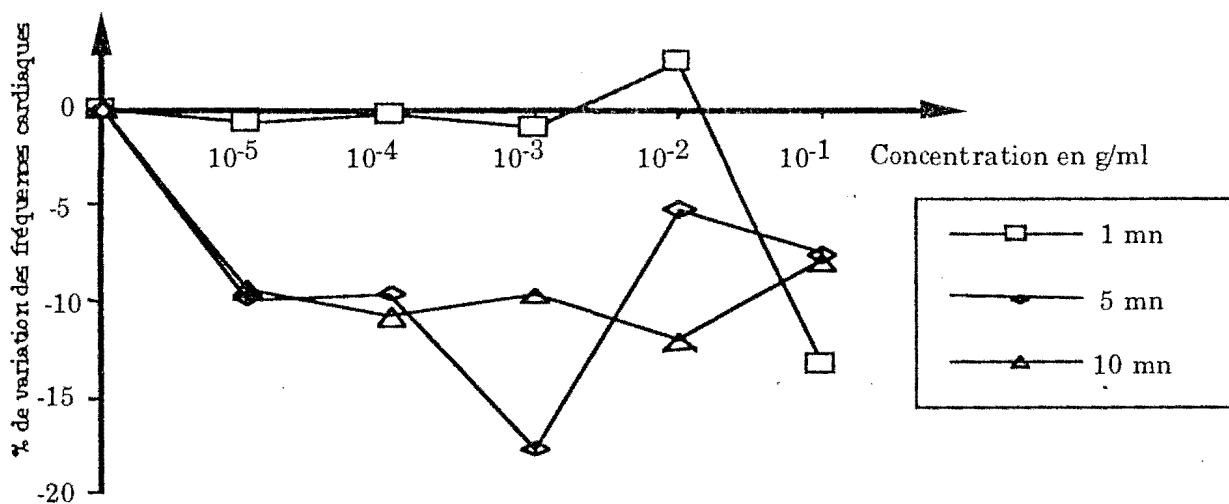


Figure 41 : Variation de la fréquence cardiaque de crapaud en fonction de concentrations de

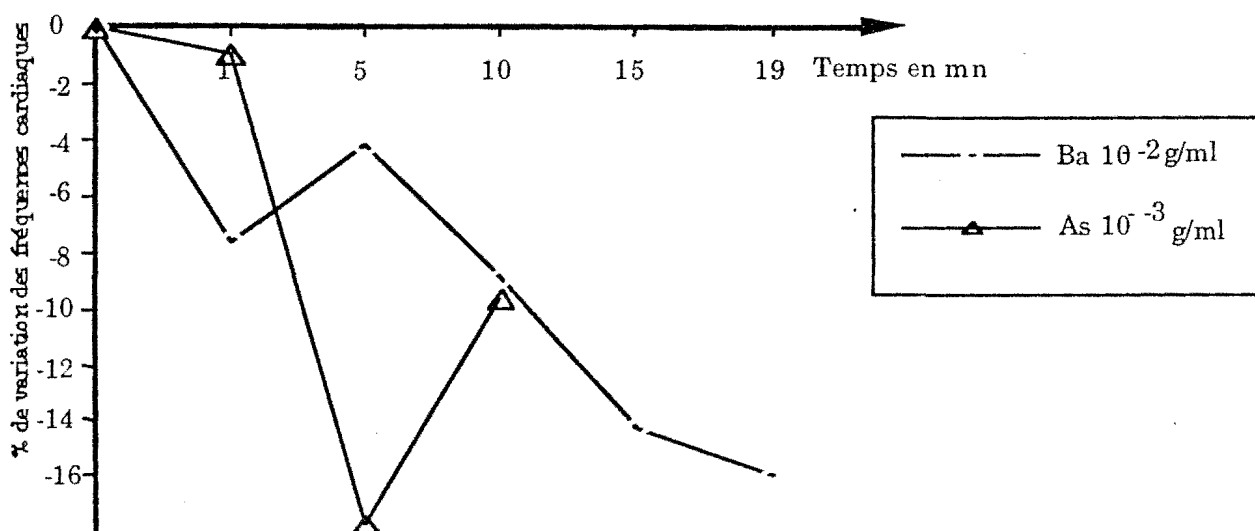


Figure 42 : Effets en fonction du temps de concentrations de Ba et As sur les fréquences cardiaques de crapaud

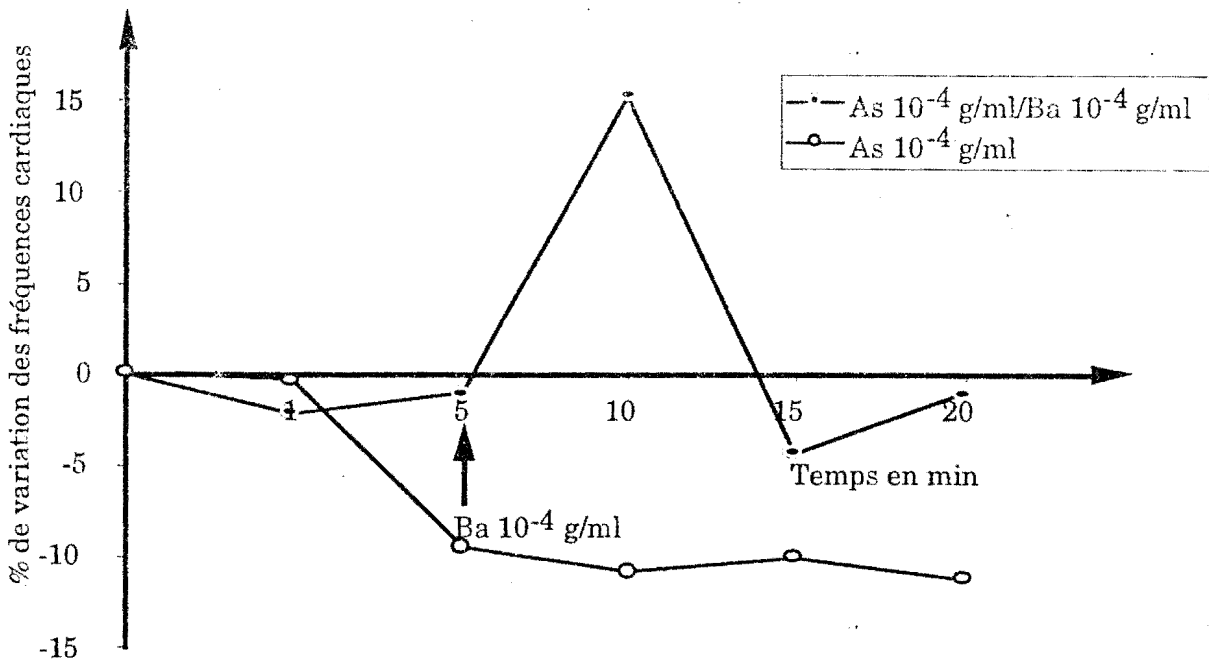


Figure 43 : Effets en fonction du temps de Ba et As sur la fréquence des contractions cardiaques de crapaud lorsque As est injecté avant Ba

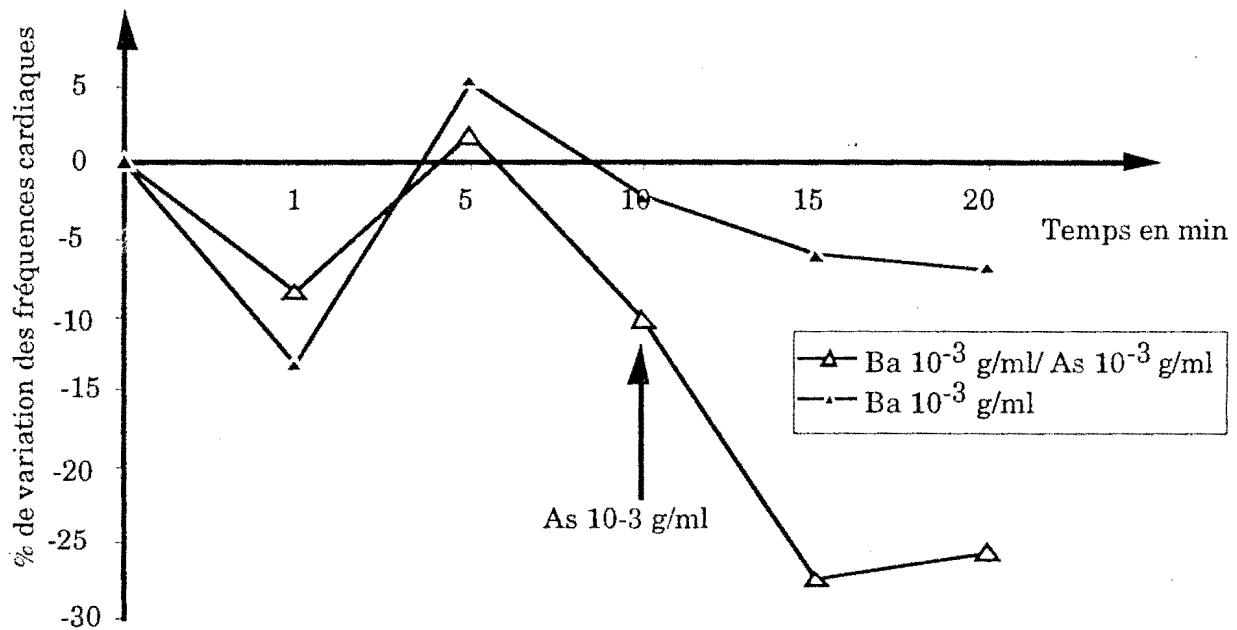


Figure 44 : Effets en fonction du temps de Ba et As sur la fréquence des contractions cardiaques de crapaud lorsque Ba est injecté avant As

3- Discussions et conclusions

À toutes les concentrations testées, le venin de *Bitis arietans* et l'extrait de *Annona senegalensis* présentent des effets chronotropes et inotropes négatifs excepté As à 10^{-2} g/ml qui a un effet inotrope positif. Ces effets inhibiteurs de Ba et As nous permet de suggérer qu'ils contiennent des substances cardioinhibitrices.

Des résultats similaires ont été obtenus avec les venins d'autres Vipéridés qui ont des composés presque identiques que le venin de *Bitis arietans*. ZAKI et al., (1976) ont trouvé un effet chronotrope négatif, non affecté par l'atropine, sur le coeur de crapaud traité avec 5 µg de venin de *Bitis gabonica* et un arrêt diastolique total provoqué par des doses élevées. Selon ALLOATTI et al., (1986), un coeur de cobaye perfusé avec une solution contenant du venin de *Bitis gabonica* à 50 µg/ml présente une diminution remarquable de la vitesse cardiaque. Puis il y a déclin de la force contractile, jusqu'à ce que la systole ventriculaire devienne à peine détectable. Il s'ensuit une baisse progressive de la relaxation diastolique, qui, en fin de compte, cause un arrêt systolique du coeur. Ainsi le venin de *Bitis gabonica* induirait un changement dans la vitesse cardiaque et la propagation de l'excitation, une diminution de la force contractile, une augmentation de la tension diastolique et une perte de fonction de la pompe cardiaque. Confirmant les expériences de ELLIOT (1905), SCHAUMMANN (1956) a montré que le venin de *Vipera ammodytes* (Vipéridae) exerce sur le coeur de grenouille un effet comparable à celui de la digitaline, bien que l'action de celle-ci soit réversible, contrairement à celle du venin. La diminution de la fréquence cardiaque, observée en présence du venin de *Bitis arietans* indique que ce venin agirait selon les modalités d'action du Lanatoside C et de l'extrait de *Croton hirtus*, deux digitalique-like. Ces substances stimuleraient le système vagal, ou inhiberaient le sympathique, et/ou provoqueraient une action dépressive directe sur le coeur (DI MATTIO et al., 1986; MOK et al., 1992; AG ARYA, 1995)

La stimulation vagale (cardio-modératrice) se fait par activation des récepteurs muscariniques qui se reconnaît au ralentissement cardiaque et à la diminution de la force des contractions du coeur (COHEN, 1986). Ba et As ayant des résultats semblables, nous pouvons suggérer que ces deux substances agissent comme des agonistes muscariniques. La fixation de l'acétylcholine ou des agonistes au récepteur muscarinique est responsable d'une inhibition de l'adényl cyclase. Ce qui entraîne une diminution de l'AMP cyclique et de la phosphorylation des canaux

calciques voltage-dépendants (CARON et al., 1993; TRAORE, 1997). Ceci conduit à la diminution du courant entrant calcique et par conséquent de l'activité contractile du coeur.

Les effets inotropes et chronotropes négatifs de Ba et As pourraient aussi s'expliquer par une diminution du tonus sympathique. La stimulation sympathique se fait par l'intermédiaire des récepteurs adrénergiques. Sur le coeur de grenouille, les récepteurs cardiaques impliqués dans les réponses adrénergiques seraient uniquement de type β et induisent un accroissement de l'activité du coeur (ERLIJ et al., 1965; DUSTING et al., 1989). SCHWARTZ en 1989 précise qu'on distingue au sein des β -récepteurs, les récepteurs β_1 dont la stimulation entraîne avant tout des effets chronotropes et inotropes cardiaques et les récepteurs β_2 présents essentiellement au niveau du muscle lisse (paroi bronchique, paroi artérielle) et des cellules glandulaires. Les β -stimulants augmentent la concentration d'AMP cyclique cellulaire en stimulant l'adénylate cyclase intégrée dans la membrane, ce qui augmente l'activité du coeur. Ba et As diminuent l'activité cardiaque. Ils pourraient probablement inhiber les récepteurs β_1 adrénergiques du coeur. Nous pouvons suggérer que Ba et As seraient des β -bloquants.

Les β -bloquants réduisent l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline endogènes, tout en maintenant un tonus minimal (SCHWARTZ, 1989). L'activité parasympathique devient alors prédominante au niveau du coeur.

Sur divers types musculaires, il a été démontré que la contraction est contrôlée par les ions calcium au niveau du processus de couplage excitation-contraction (CARON et al., 1993; SPERELAKIS et al., 1994). Au niveau du muscle cardiaque, le calcium qui joue le rôle fondamental dans la mise en tension myofibrillaire est dû essentiellement à l'influx calcique. En effet, l'accroissement de l'influx calcique entraîne une augmentation de l'amplitude de l'activité mécanique du coeur (AKA et LENFANT, 1973; AKA, 1980).

Le calcium extracellulaire joue en fait un rôle direct modeste, son effet est surtout amplifié par un processus autocatalytique. Il ouvre un autre canal calcique, le récepteur à la ryanodine, situé dans la membrane du reticulum sarcoplasmique.

Les effets de Ba et As mis en évidence montrent que ces deux substances agiraient en s'opposant à la libération du Ca^{2+} du reticulum sarcoplasmique ou à l'influx calcique à travers les canaux calciques.

Ces hypothèses sont soutenues par les travaux de ZAKI et al., (1976) et ABU-SITTA et al., (1978) qui ont indiqué que le venin de *Bitis gabonica* (Vipéridae) provoque, dans le muscle ventriculaire, des dégâts sur le reticulum sarcoplasmique, notamment un gonflement du reticulum sarcoplasmique longitudinal. Les cardiotoxines des venins de serpent modifieraient l'architecture des membranes biologiques et par conséquent perturbent les perméabilités ioniques (ABU-SITTA et al., 1978). Ce qui confirmerait l'hypothèse de GUNST et BANDYPADHYAY (1989) qui suggèrent que la réduction de la conductance calcique est due soit à un repompage du calcium par le reticulum sarcoplasmique, soit à son extrusion à travers la pompe calcique membranaire.

Selon SUN et WALKER, (1986), les effets physiologiques de la cardiotoxine seraient médiés par une entité membranaire spécifique concernée par le maintien des perméabilités ioniques cellulaires.

Plusieurs systèmes de transports membranaires affectent la régulation de la concentration intracellulaire de calcium et ainsi pourraient être considérés comme des éventuels sites des interactions avec la cardiotoxine (HUANG et TRUMBLE, 1991). Pour la membrane du sarcolème du muscle cardiaque, on peut trouver le Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase (TRUMBLE et al., 1979, 1980, 1981; CARONI et al., 1980), le système d'échange Na^{+} - Ca^{2+} (REEVES et SUTKO, 1979, 1980; REEVES et al., 1981) et indirectement le Na^{+} - K^{+} -ATPase (SCHOLZ, 1984) pendant que dans la membrane du reticulum sarcoplasmique, existent, entre autres systèmes de transport, le Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase et le canal de libération de Ca^{2+} (MARTONOSI, 1984).

La pompe Ca^{2+} -ATPase (ou Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase) de la membrane plasmique assure la sortie d'ions Ca^{2+} du cytoplasme vers le milieu extracellulaire et celle du reticulum sarcoplasmique transporte activement les ions Ca^{2+} du cytoplasme dans le reticulum, toutes deux contre le gradient électrochimique. Le système d'échange Na^{+} - Ca^{2+} contribue également à faire sortir le calcium vers le milieu extracellulaire. Il assure essentiellement un efflux de Ca^{2+} contre un influx de Na^{+} , les ions Na^{+} étant secondairement réexpulsés hors de la cellule grâce à la pompe Na^{+} - K^{+} -ATPase (SWYNGHEDAUW et CARRE, 1996).

La cardiotoxine augmente la capture du Ca^{2+} par augmentation de l'activité du Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase (en stimulant la vitesse d'hydrolyse de l'ATP) dans les vésicules de la membrane sarcolémmale cardiaque. Cette cardiotoxine n'aurait aucun

effet sur les autres systèmes de transport de Ca^{2+} par la membrane sarcolémmale (HUANG et TRUMBLE, 1991). Il s'ensuivra la diminution de la concentration cytosolique en Ca^{2+} et par conséquent la relaxation du muscle cardiaque (CHAPMAN, 1983) d'où les effets inotrope et chronotrope négatifs observés en présence de Ba.

Cependant, les effets physiologiques de la cardiotoxine sont connus pour induire la contraction du muscle cardiaque (SUN et WALKER, 1986). Donc la stimulation du Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase sarcolémmale en présence de la cardiotoxine pourrait être soit un effet secondaire de la réponse cellulaire à l'augmentation et au maintien de la concentration cytosolique en Ca^{2+} soit un élément important du mécanisme influençant la régulation du calcium intracellulaire (HUANG et TRUMBLE, 1991). Dans ce cas, la cardiotoxine augmente la concentration intracellulaire en Ca^{2+} grâce à l'influx du Ca^{2+} extracellulaire et à la libération du Ca^{2+} à partir des réservoirs intracellulaires (WANG et al., 1997). Cette augmentation de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ pourrait être la cause de la cytotoxicité et éventuellement la cause de la mort de la cellule (WANG et al., 1997). En effet, il a été établi que quand $[\text{Ca}^{2+}]_i$ excède un certain niveau pendant une longue période, la contraction faiblit jusqu'à ne pas avoir lieu (JOSEPHSON et al., 1991; DENVIR et al., 1996). Une fois la surcharge cellulaire en Ca^{2+} est induite par la cardiotoxine, le Ca^{2+} ne sera plus restauré dans le RS de même que le mécanisme d'extrusion du calcium cellulaire est affecté par détérioration par la cardiotoxine du système d'échange Na^+ - Ca^{2+} et la pompe calcique sarcolémmale (WANG et al., 1997).

Donc la cardiotoxine active l'influx calcique qui déclenche la libération du calcium du RS et détériore le mécanisme d'extrusion du calcium, élevant ainsi $[\text{Ca}^{2+}]_i$ et éventuellement, induit une hypercontracture cellulaire. La surcharge en Ca^{2+} pourrait être responsable de l'induction de la mort cellulaire par la cardiotoxine (WANG et al., 1997).

Les expériences sur les interactions entre Ba et As ont montré que si l'antivenin est injecté avant le venin, l'effet de l'antivenin se trouve reversé alors que si le venin est injecté avant l'antivenin, ce dernier potentialise l'effet du venin. Le prétraitement du coeur par l'extrait antivenimeux le préserve de l'effet du venin alors que l'extrait antivenimeux appliqué après le venin accentue l'effet du venin. Ceci nous amène à suggérer que l'antivenin (As) serait plutôt efficace lorsqu'il est utilisé pour le

traitement préventif que curatif. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par KONE en 1980, avec l'action comparée du venin de *Naja nigricollis* et de l'extrait antivenimeux de *Securidaca longepedunculata* au niveau de la jonction neuromusculaire.

IV. EFFETS DE Ba ET As SUR LES PRESSIONS DIASTOLIQUE ET SYSTOLIQUE DE COBAYE

Le sang circulant dans les artères est maintenu sous une forte pression appelée pression artérielle caractérisée par des variations de pression rapides et moins rapides.

Pour mesurer cette pression artérielle, nous avons utilisé le kymographe de LUDWIG et le polygraphe enregistreur BECKMAN.

L'enregistrement de la pression artérielle dite moyenne, obtenu avec le manomètre de LUDWIG présente des variations de pression de faible amplitude. Cette faible amplitude est due au mercure, de densité élevée, dont la grande inertie amortit les grandes amplitudes de ces variations de pression. Par contre, le BECKMAN qui a un manomètre électronique, dépourvu d'inertie permet de mesurer des variations de pression de grande amplitude, d'où l'enveloppe globale obtenue avec le BECKMAN.

L'enveloppe globale de la pression artérielle permet d'apprécier la pression maximale (ou pression systolique) et la pression minimale (ou pression diastolique). À partir de cette enveloppe globale, nous avons étudié la variation de l'amplitude entre le tonus systolique et le tonus diastolique (amplitude systole-diastole) puis la fréquence cardiaque, car les oscillations systolo-diastoliques sont synchrones des contractions cardiaques.

1. Résultats

Ba a un effet inotrope négatif pour les concentrations 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-2} g/kg avec un maximum à 10^{-6} g/kg (Fig. 50). Pour les concentrations 10^{-4} et 10^{-3} g/kg Ba provoque l'effet inotrope positif avec un maximum à 10^{-4} g/kg. Ba à 10^{-4} g/kg diminue l'amplitude de la contraction cardiaque de -10% après une minute d'action. À partir de 5 min d'action, Ba augmente l'amplitude des contractions cardiaques de 10%. Cet effet atteint 25% d'augmentation après 10 min et se maintient jusqu'à 25 min. À 10^{-6} g/kg, Ba diminue l'amplitude de contraction cardiaque de -5 à -10% après 1 à 10 minutes d'action et cette diminution atteint -25% à partir de 15 minutes d'action jusqu'à 25 minutes (Fig. 52).

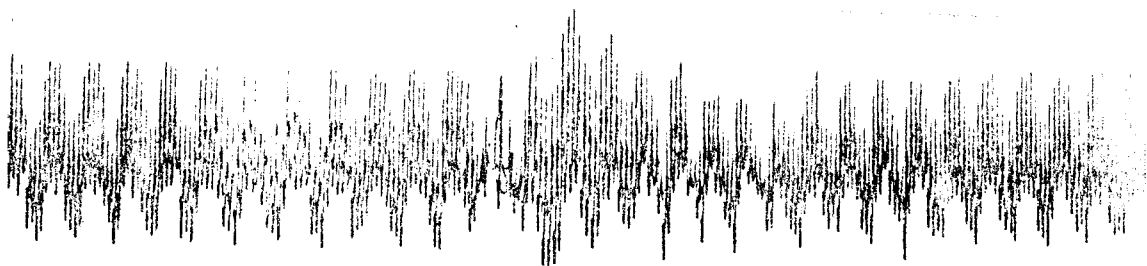
As présente un effet inotrope négatif aux concentrations 10^{-5} g/kg et 10^{-2} g/kg avec le maximum à 10^{-2} g/kg et un effet inotrope positif s'observe pour les

concentrations 10^{-4} , 10^{-3} et 10^{-1} g/kg avec un maximum à 10^{-4} g/kg (Fig. 51).

À la concentration 10^{-4} g/kg, As augmente l'amplitude des contractions cardiaques de 8% après 1 minute d'action. Après 5 minutes d'action, l'amplitude augmente de +25% pour atteindre 30% d'augmentation de 10 à 25 minutes. À 10^{-2} g/kg, As diminue l'amplitude de la contraction cardiaque qui passe de -2% à 5 minutes à -15% à 20-25 minutes (Fig. 52).

Tableau XII: Effets de Ba et As sur l'amplitude de la pression artérielle de cobaye (n=4)

% de variation de l'amplitude		Dose en g/kg				
		10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
Temoin	Ba	0	0	0	0	
	As	0	0	0	0	0
1 min	Ba	- 18,75	- 12,49	6,89	5,4	
	As	5,26	8,69	6,67	0	23,81
5 min	Ba	0	12,5	- 10,34	- 86,49	
	As	5,26	26,09	10	- 2,86	33,33
10 min	Ba	12,5	20,83	0		
	As	2,63	30,43	16,67	- 5,71	23,81
15 min	Ba	- 3,12	20,83	13,79		
	As	5,26	30,43	23,33	- 11,43	28,57
20 min	Ba	- 21,87	16,67	17,24		
	As	- 7,89	30,43	26,67	- 17,14	28,57
25 min	Ba	- 37,5	16,67	17,24		
	As	2,63	30,43	26,67	- 17,14	19,05

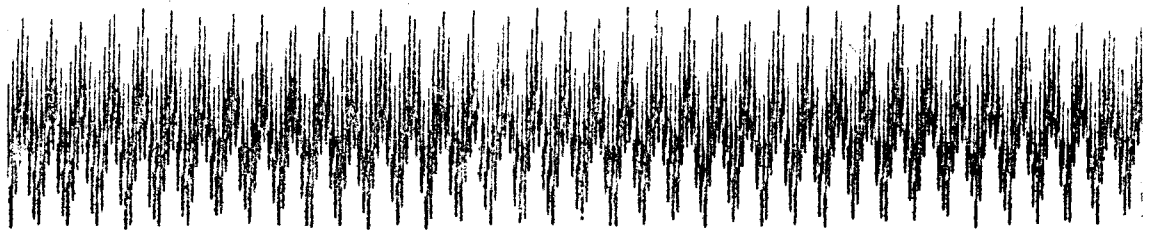


Temoin

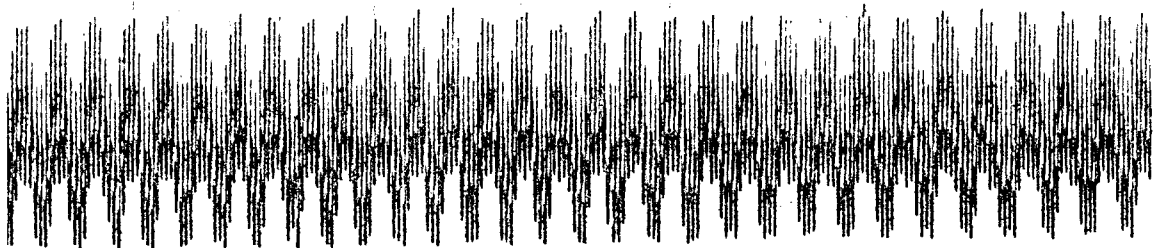


10 mm
4 sec

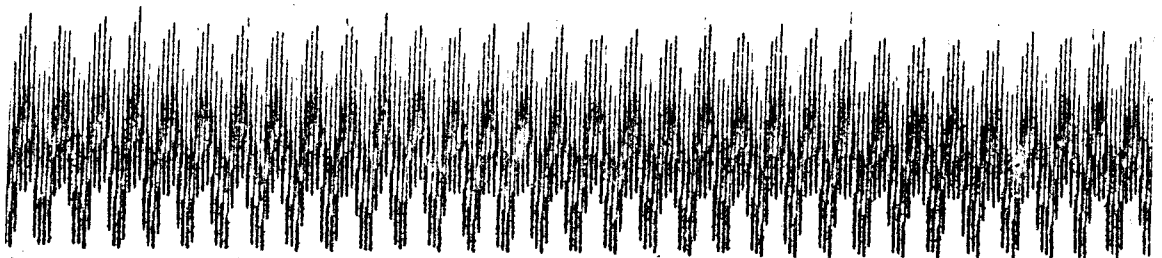
5 min



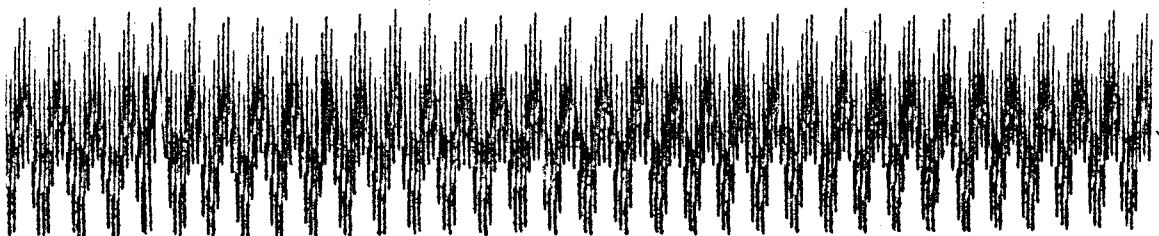
10 min



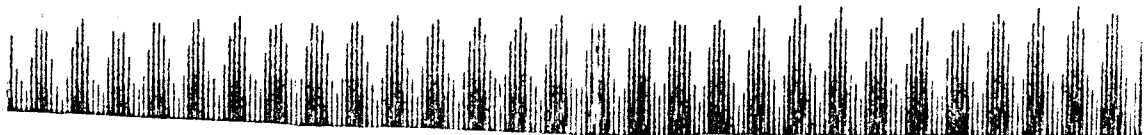
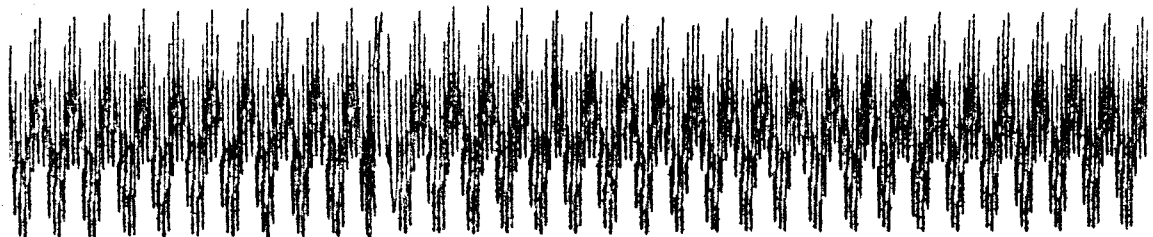
15 min



20 min



25 min



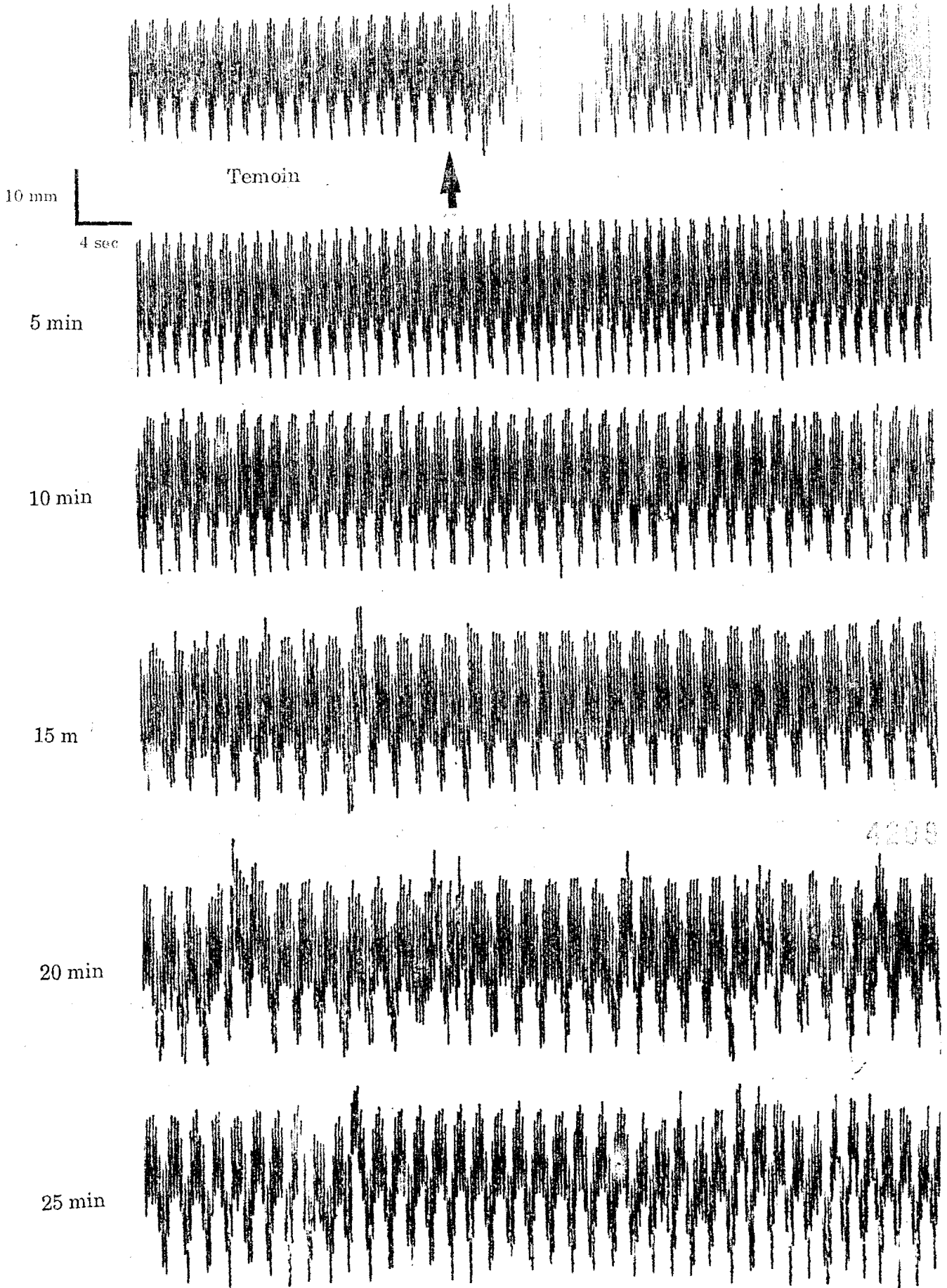


Figure 46 : Effets de As 10^4 g/kg sur la pression artérielle de cobaye

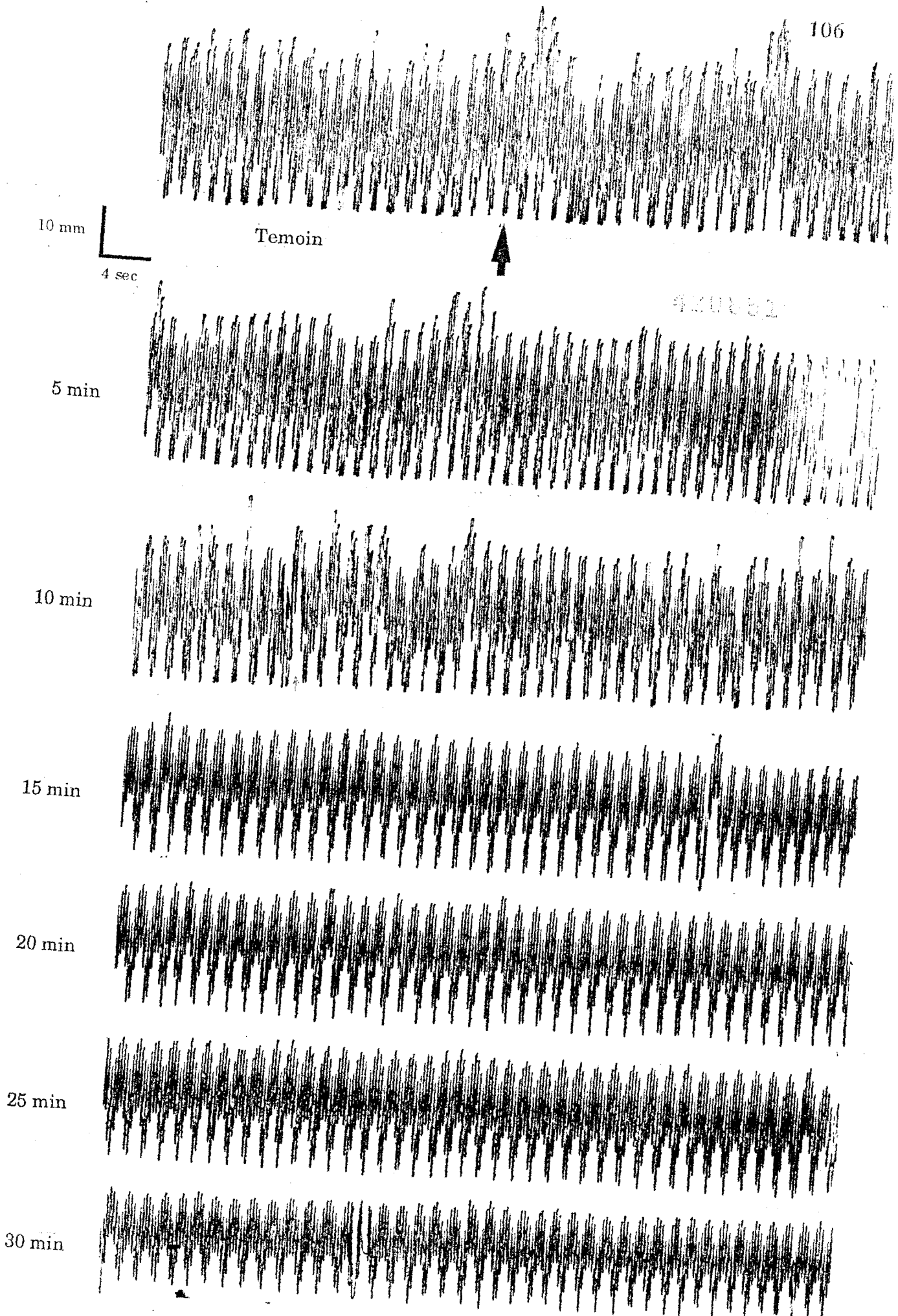
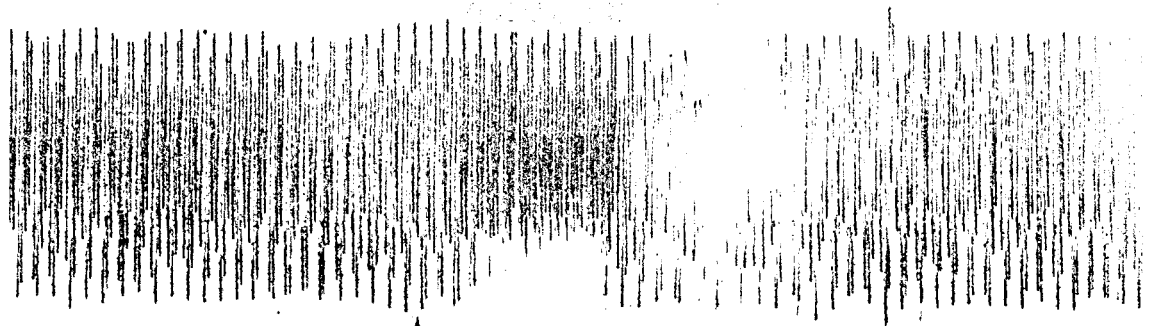


Figure 47 : Effets de Ba 10^6 g/kg sur la pression artérielle de cobaye

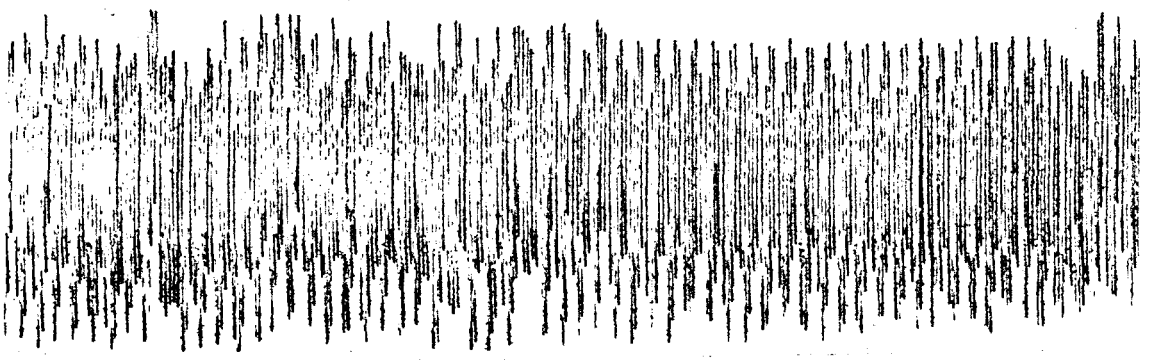


Temoin

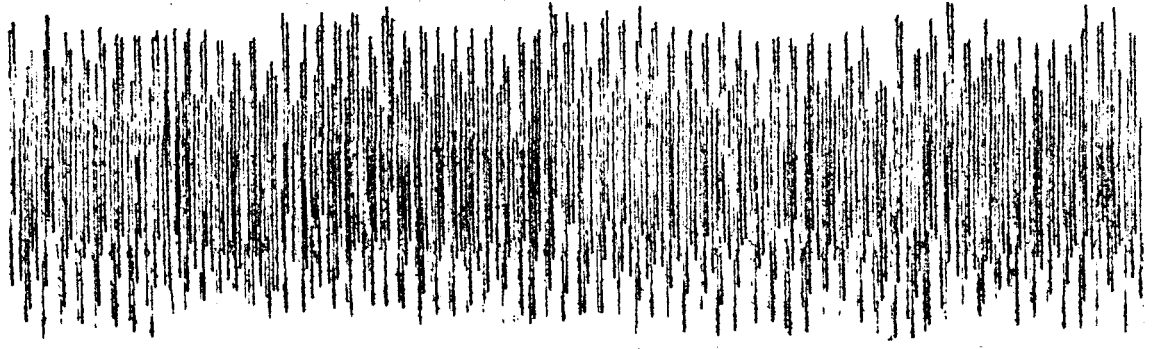


10 mm

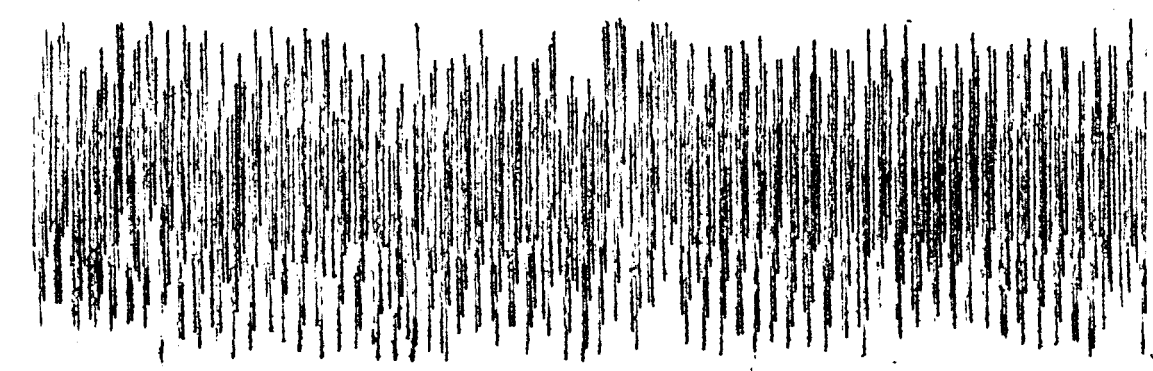
4 sec



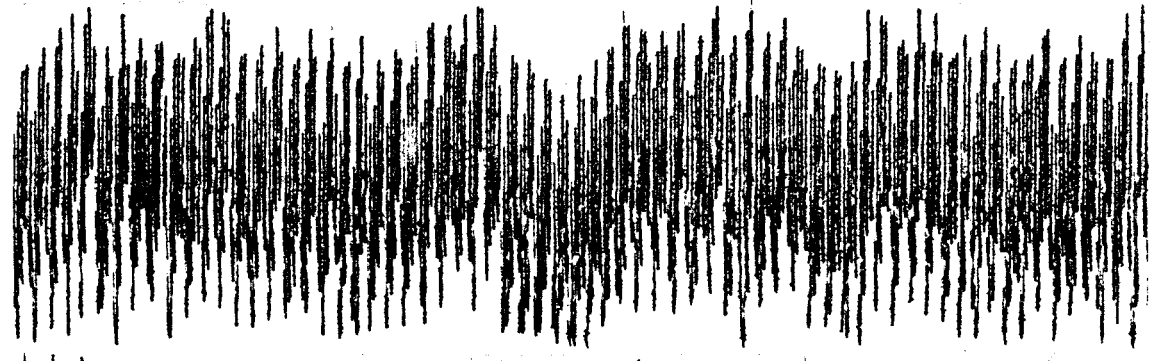
5 min



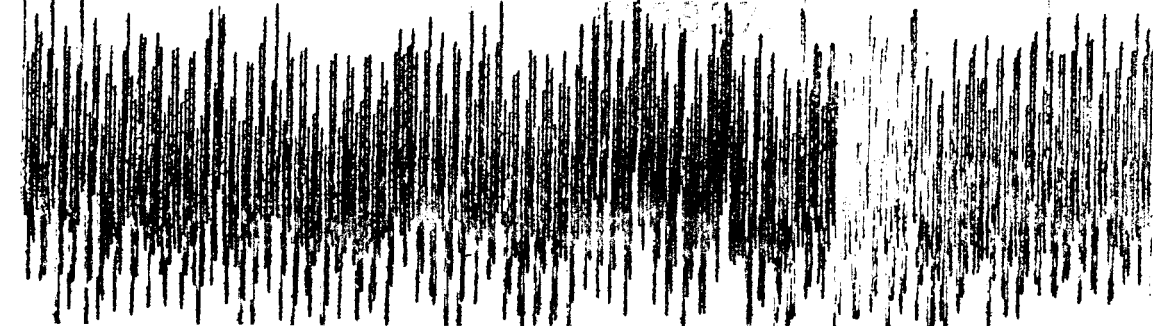
10 min



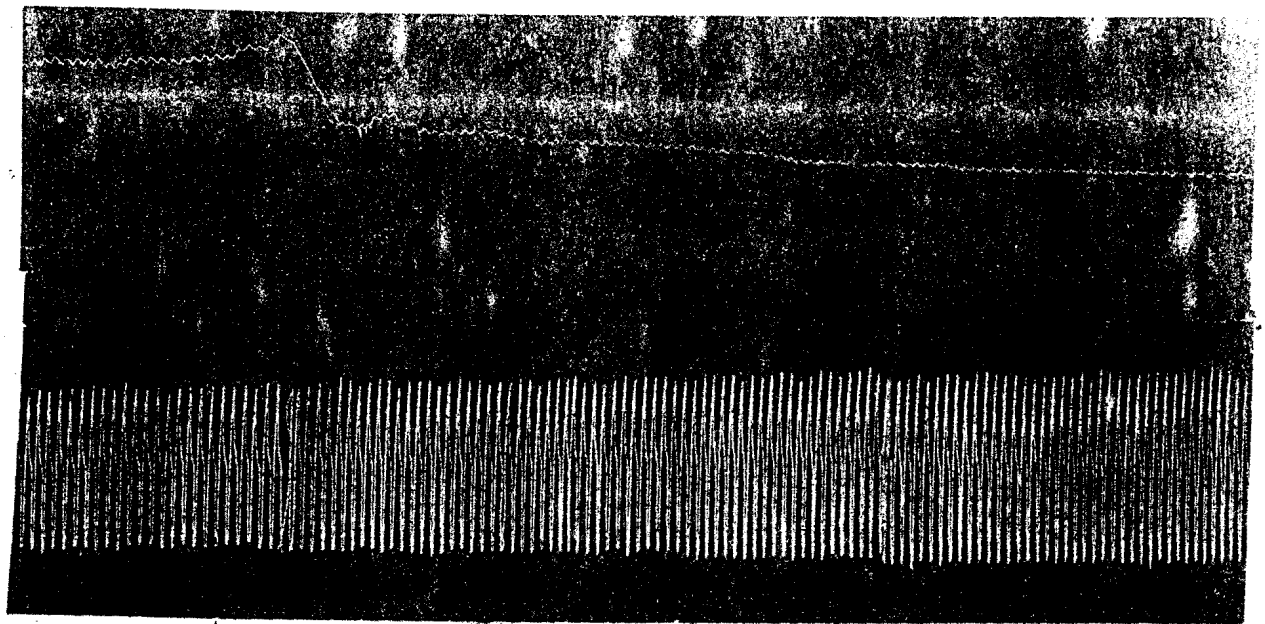
15 min



20 min



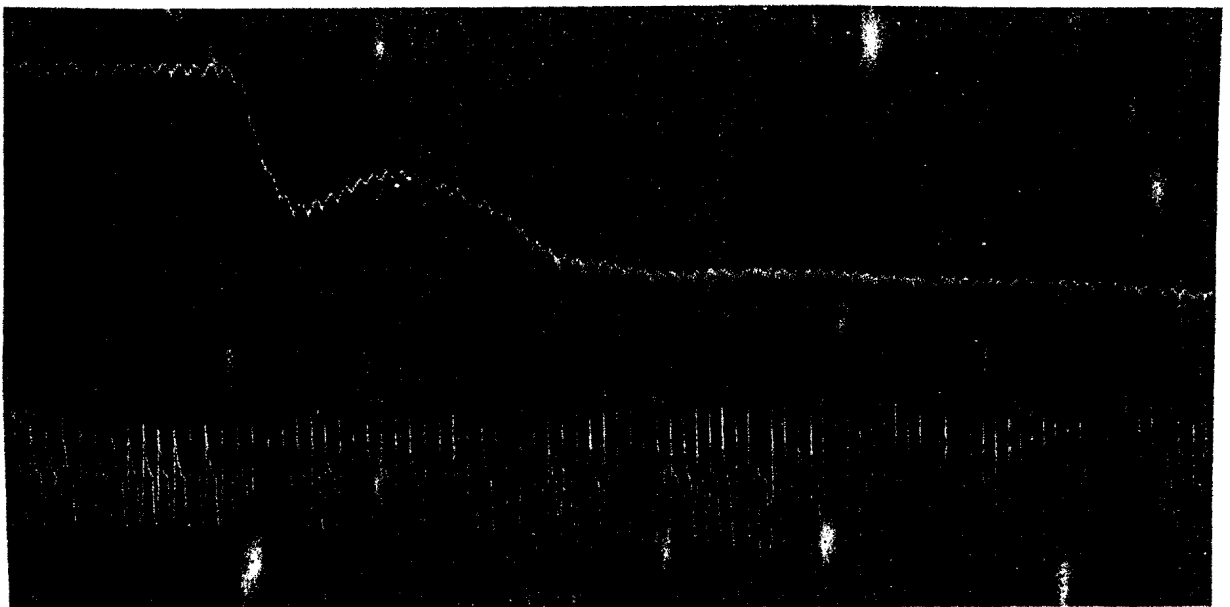
25 min



↑
Ba

10 mm

10 sec



↑
As

10 mm

9 sec

Figure 49 : Effets de $Ba10^2$ g/kg et $As 10^1$ g/kg sur la pression artérielle et la respiration de lapin

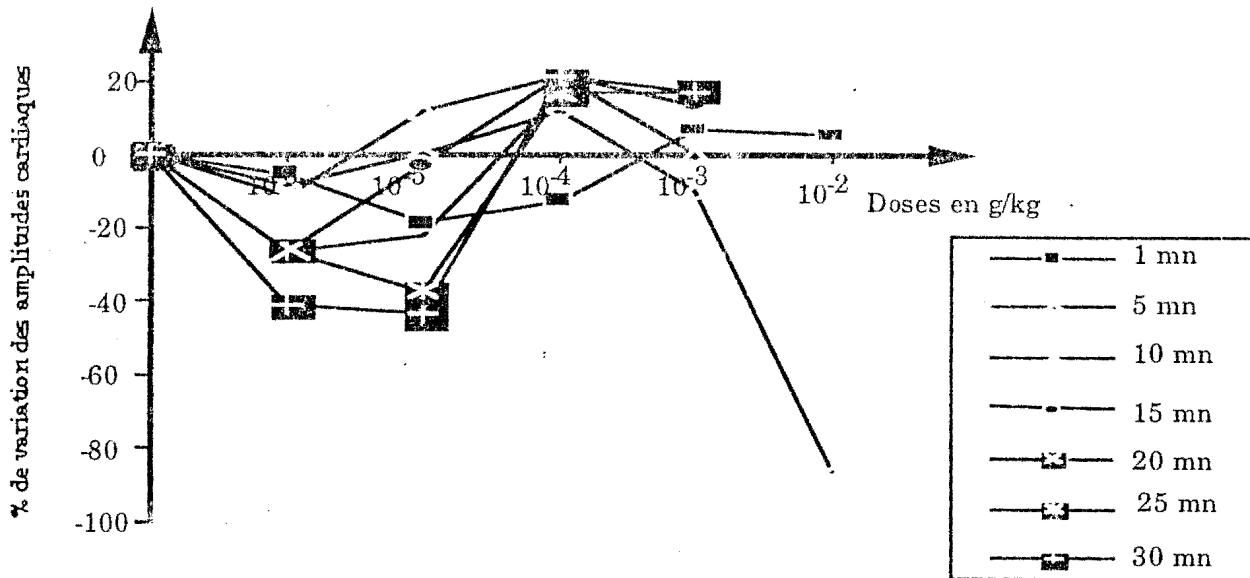


Figure 50 : Variation de l'amplitude cardiaque de cobaye en fonction de doses de Ba

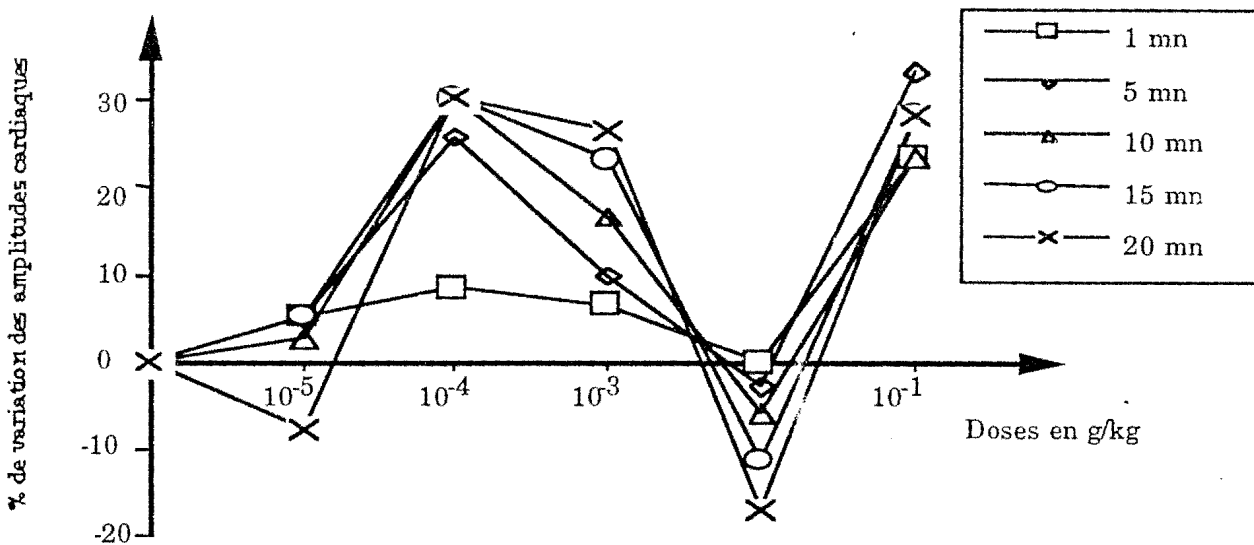


Figure 51 : Variation de l'amplitude cardiaque de cobaye en fonction de doses de As

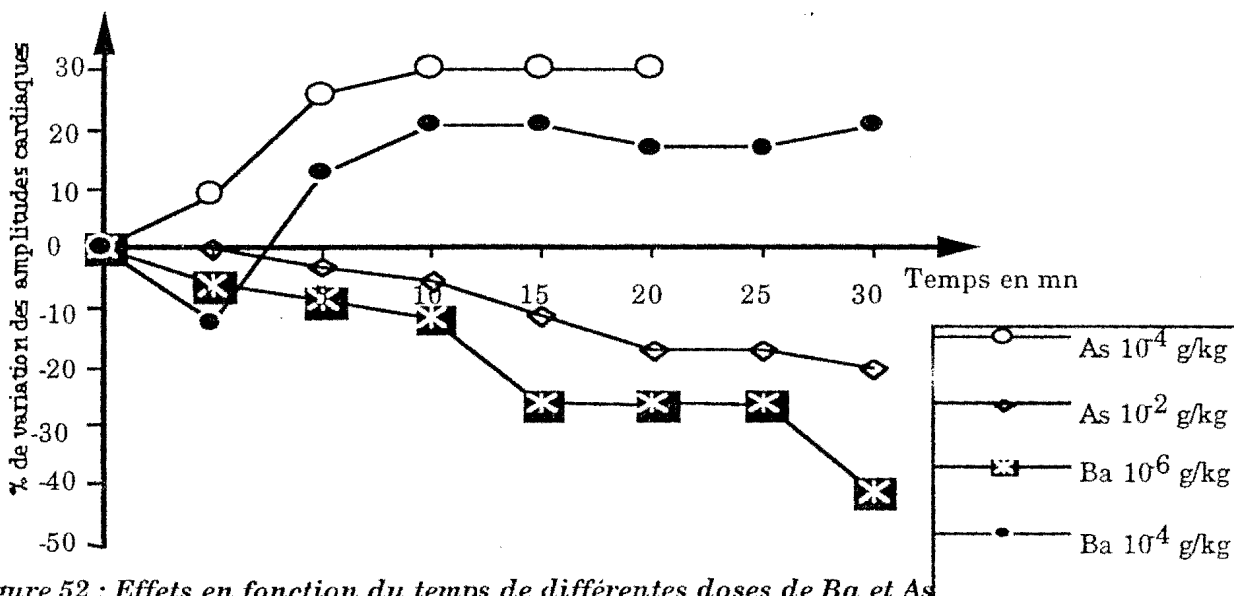


Figure 52 : Effets en fonction du temps de différentes doses de Ba et As sur l'amplitude cardiaque de cobaye

Tableau XIII: Effets de Ba et As sur la fréquence cardiaque de la pression artérielle de cobaye (n=4)

% de variation de la fréquence cardiaque		Dose en g/kg				
		10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
Temoin	Ba	0	0	0	0	
	As	0	0	0	0	0
1 min	Ba	-1,24	-2,51	0,72	-10,24	
	As	2,45	0,37	0,47	1,81	-15,25
5 min	Ba	0,41	-0,84	0	-3,54	
	As	0	0	5,21	-2,17	-9,04
10 min	Ba	-2,07	-0,42	1,44		
	As	1,22	-2,98	5,69	-1,09	-6,21
15 min	Ba	-1,66	-2,51	-1,79		
	As	0	-5,6	9,95	-1,45	2,82
20 min	Ba	5,39	-3,35	-1,79		
	As	2,04	-2,98	4,26	0	9,04
25 min	Ba	4,56	-3,35	-3,96		
	As	0,41		10,43	-0,72	11,29

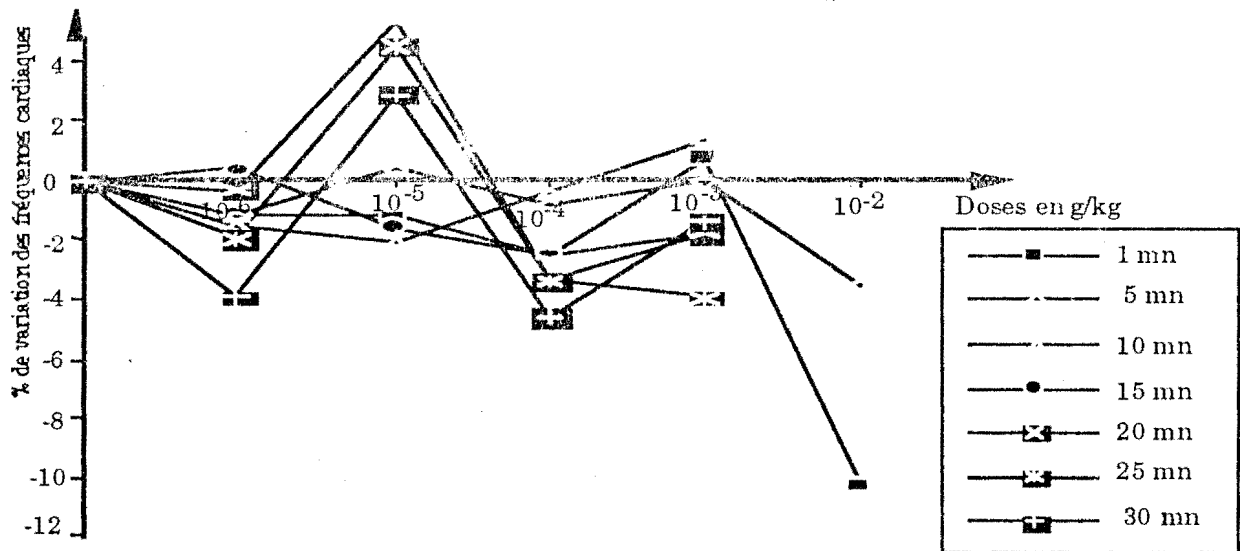


Figure 53: Variation de la fréquence cardiaque de cobaye en fonction de doses de Ba

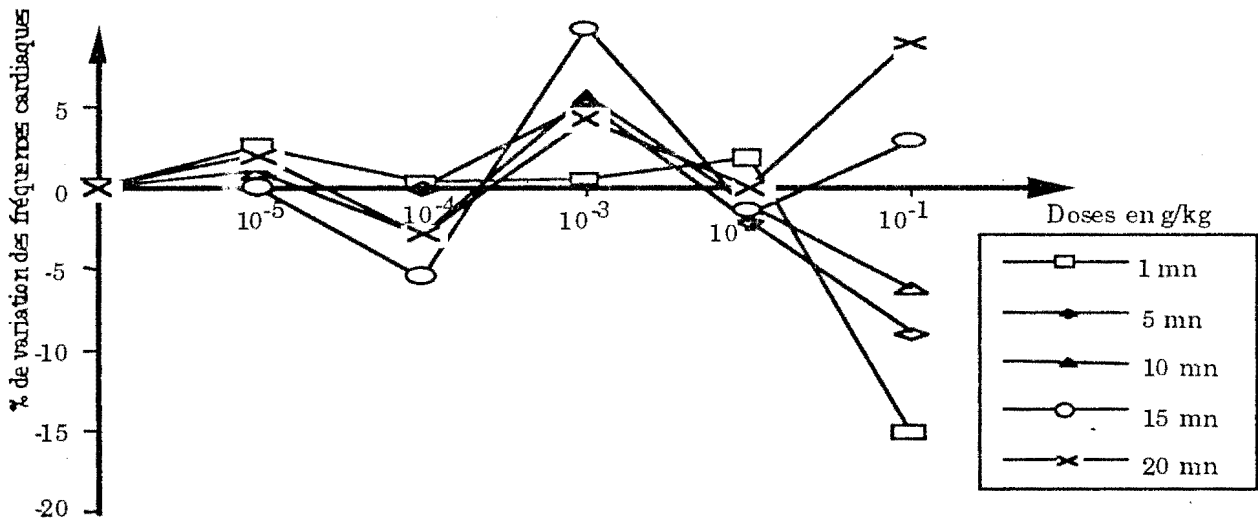


Figure 54: Variation de la fréquence cardiaque de cobaye en fonction de doses de As

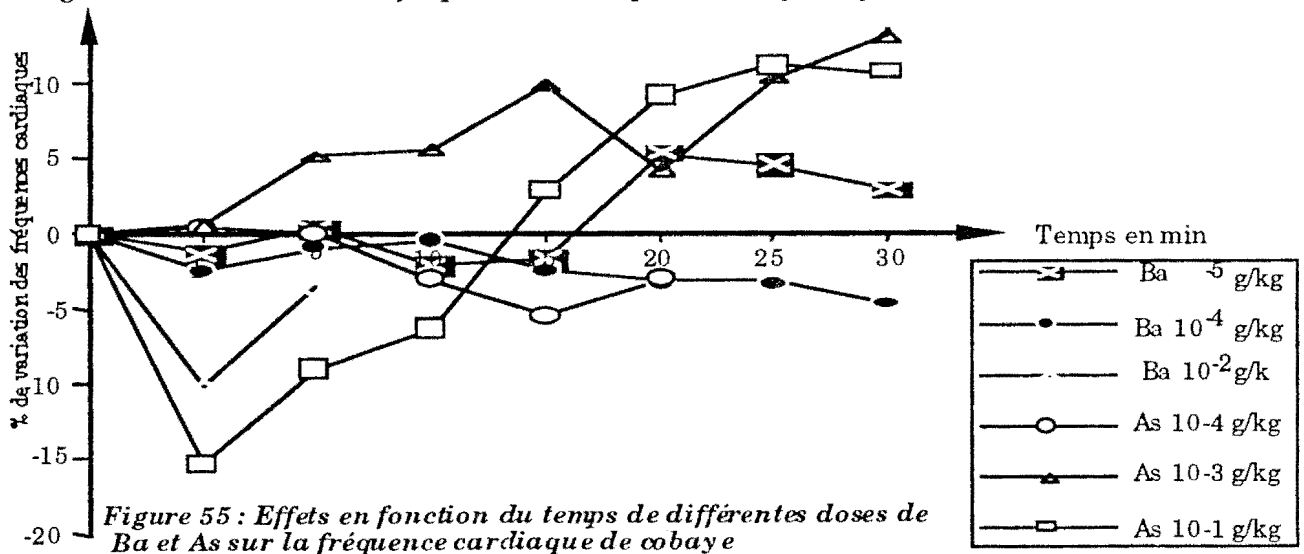


Figure 55: Effets en fonction du temps de différentes doses de Ba et As sur la fréquence cardiaque de cobaye

2. Discussions et conclusions

Le venin de *Bitis arietans* (Ba) à 10^{-6} g/kg et l'extrait aqueux de *Annona senegalensis* (As) à 10^{-2} g/kg diminuent l'amplitude systole-diastole alors que Ba à 10^{-4} g/kg et As à 10^{-4} g/kg augmentent cette amplitude systole-diastole. Toutes ces concentrations diminuent la fréquence cardiaque.

La diminution de l'amplitude systole-diastole que nous avons observé est due soit à une baisse du tonus systolique soit à une baisse du tonus diastolique soit à une baisse simultanée des deux tonus. Quant à l'augmentation de l'amplitude systole-diastole, elle résulte soit d'une diminution du tonus diastolique soit d'une augmentation du tonus systolique soit d'une action concomitante des deux phénomènes.

La diminution des tonus systolique et diastolique pourrait avoir comme conséquence une hypotension artérielle et l'augmentation du tonus systolique provoquerait une hypertension artérielle. Or l'enregistrement de la pression artérielle avec le manomètre de LUDWIG montre un effet hypotenseur de Ba et As à toutes les concentrations testées. Ba et As contiendraient donc des principes hypotenseurs.

Des effets hypotenseurs du venin d'un autre Vipéridé, *Bitis gabonica* ont été observés par plusieurs auteurs sur: le singe (WHALER, 1972, 1975); le rat (MARSH et al., 1979); le cobaye (ALLOATTI et CEDRINI, 1981); le lapin (WHALER, 1972, 1975; ABU-SITTA, 1976; CEVESE, 1982); le chien (ZAKI et al., 1976; ADAMS et al., 1979, 1981; CEVESE et al., 1983). Tous ces auteurs ont montré que des faibles doses de venin de *Bitis gabonica* injectées par voie IV à ces animaux, provoquent une brusque hypotension qui est réversible. Avec les fortes doses, l'effet est moins facilement réversible et l'animal meurt après une période d'hypotension progressive associée à un arrêt cardiaque.

SCHNEIDER et al. en 1973 ont montré que l'annonaine, un alcaloïde extrait de *Annona senegalensis*, injectée en IV chez le chien provoque un effet hypotensif.

Durant la phase initiale de l'hypotension, il y a une augmentation du rendement cardiaque puis une vasodilatation. Ce effet a été attribué à la réduction de l'impédance aortique, provoquée par la baisse de la résistance périphérique totale (MARSH et WHALER, 1984). C'est la modification du tonus du muscle pariétal des artérioles qui est responsable de la variation de la résistance artérielle (SEROUSSI et al., 1991). Ainsi la baisse de la pression sanguine induite par Ba et As pourrait être due à une composante vasodilatatrice. En effet, les peptides hypotenseurs de venin de serpent agirait en inhibant l'enzyme responsable de la conversion de

angiotensine I, inactive, en une forme active, l'angiotensine II, hypertensive (BON, 94). Ces peptides ont servi de modèle pour la synthèse d'excellents médicaments, le lisinopril® et l'Énalapril®, pour le traitement de l'hypertension artérielle.

D'autres expériences ont montré que la bradykinine et probablement les prostaglandines pourraient être responsables de l'hypotension. En effet, le lisinopril®, un agent bloquant spécifique des enzymes dégradant la bradykinine, potentialise l'action hypotensive des faibles doses du venin chez le rat anesthésié LEYSHON, non publié, cité par MARSH et WHALER, 1984). Ceci suggère que le venin de *Bitis arietans* et *Annona senegalensis* libèrent la bradykinine (à action vasodilatatrice), probablement comme résultat de l'activité de la kallikréine. En effet, la kallikréine présente dans le venin, transforme le kininogène, substance circulant dans le plasma ou synthétisée par le rein, en bradykinine (MEBS, 1969; PAILLARD, 1991). La libération de la bradykinine donne lieu à une profonde baisse de la résistance périphérique (vasodilatation) d'où l'hypotension marquée.

Par ailleurs, des neurotoxines spécifiques, semblables à celles décrites par BICHER et al. (1966); FELDBERG et KELLAWAY (1937 et 1938) chez les Vipéridés, affecteraient le centre vasomoteur du cerveau et provoqueraient une hypotension comparable à celle observée au cours du choc anaphylactique ou histaminique c'est-à-dire en libérant dans le corps de l'animal des substances histaminiques. Ces substances produiraient des réactions vasomotrices responsables du choc qui s'ensuit.

La chute de la pression artérielle pourrait être aussi une conséquence des difficultés respiratoires qui provoqueraient une diminution de l'activité cardiaque par action vasodilatatrice du CO₂. En effet, Ba et As provoquent une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires et une accélération du rythme cardiaque. Ces effets de Ba et As sur la respiration entraîneraient une hypoventilation alvéolaire accompagnée par une élévation du taux de CO₂ dans le sang, car le CO₂ produit dans l'organisme n'est pas rejeté. Les deux substances agiraient en bloquant la transmission de l'influx nerveux au niveau des jonctions nerf phrénique-diaphragme et nerfs intercostaux-muscles intercostaux. En effet, selon KONE, 1980; COPPOLA et HOGGAN, 1994 et DATTE, 1996, le venin de serpent est une substance curarisante qui est capable de bloquer la transmission du message nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles respiratoires. Il y a alors une chute progressive de la consommation d'O₂ (hypoxie) concomitamment avec une hyperventilation jusqu'à éventuellement une défaillance de la respiration (MARSH et

WHALER, 1984). Ba et As inhibant la transmission de l'influx nerveux, pour atteindre les capacités d'oxygène nécessaire pour sa survie, l'animal est obligé de faire travailler davantage les muscles respiratoires, d'où l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires (GREMA, 1992). Pour les fortes concentrations, la jonction neuromusculaire se trouve bloquée, le message nerveux en provenance des centres respiratoires ne parvient plus aux muscles respiratoires. Il y a arrêt des mouvements respiratoires et l'animal meurt par asphyxie.

V. EFFETS DE Ba ET As SUR L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DE LA PRÉPARATION NERF SCIATIQUE-MUSCLE GASTROCNÉMIEN DE CRAPAUD

1. Résultats

Tableau XIV : Évolution en fonction du temps de l'effet de Ba sur l'amplitude du potentiel d'action musculaire de la préparation nerf sciatique-muscle gastrocnémien de crapaud

Temps (min)	0	2	10	30	37
Amplitude (mv)	6	4,4	4,2	2	0
% de diminution	0	-26,67	-30	-66,67	-100

Tableau XV : Évolution en fonction du temps de l'effet de As sur l'amplitude du potentiel d'action musculaire de la préparation nerf sciatique-muscle gastrocnémien de crapaud

Temps (min)	0	2	10	30	40
Amplitude (mv)	3,7	3,2	2,4	2,1	0
% de diminution	0	-13,51	-35,13	-43,24	-100

Le venin de *Bitis arietans* (Ba) à 10^{-2} g/ml et l'extrait aqueux de *Annona senegalensis* (As) à 10^{-1} g/ml ont été testés au niveau de la jonction nerf-muscle. En stimulant le nerf sciatique, nous obtenons un potentiel d'action nerveux puis un potentiel d'action du muscle innervé (Fig. 56 et 57). Pour toutes les 2 substances, l'amplitude du potentiel d'action musculaire diminue avec le temps. Ainsi, après 2 min d'action de Ba et As, les amplitudes des PA diminuent respectivement de -26,67% et -13,52%. 10 min après, les diminutions sont respectivement de -30% et -35,12%. À 30 min d'effet, nous observons respectivement -66,66% et -43,25% de diminution de ces amplitudes. À partir de 37 min pour Ba et 40 min pour As, l'amplitude du Potentiel d'action musculaire s'annule complètement (Fig. 60 et 61).

Ces résultats semblent indiquer que le venin de *Bitis arietans* et l'extrait antivenimeux de *Annona senegalensis* ont une action "curare-like" au niveau de la

jonction neuromusculaire. Ces deux substances pourraient s'antagoniser par compétition au niveau de cette structure. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié l'interaction entre Ba et As en appliquant les deux substances au niveau de la jonction neuromusculaire. Ces expériences montrent que l'antivenin et le venin appliqués 15 min, respectivement après le venin et l'antivenin, diminuent leurs effets mutuellement. En effet, le venin seul et l'antivenin seul, appliqués au niveau de la jonction neuromusculaire provoquent la disparition complète du potentiel d'action musculaire après respectivement 37 min et 40 min alors qu'avec leur interaction, après 45 min, les amplitudes du potentiel d'action musculaire ont diminué respectivement de 76,47% et 52% (Tableaux XVI et XVII).

Tableau XVI : Évolution en fonction du temps de l'effet de Ba sur l'amplitude du potentiel d'action musculaire de la préparation nerf sciatique-muscle gastrocnémien de crapaud

Temps (min)	0	15	30	45
Amplitude (mv)	3,4	2,8	1,3	0,8
% de diminution	0	-17,65	-61,77	-76,47

Tableau XVII : Évolution en fonction du temps de l'effet de As sur l'amplitude du potentiel d'action musculaire de la préparation nerf sciatique-muscle gastrocnémien de crapaud

Temps (min)	0	15	30	45
Amplitude (mv)	2,5	2,1	1,9	1,2
% de diminution	0	-16	-24	-52

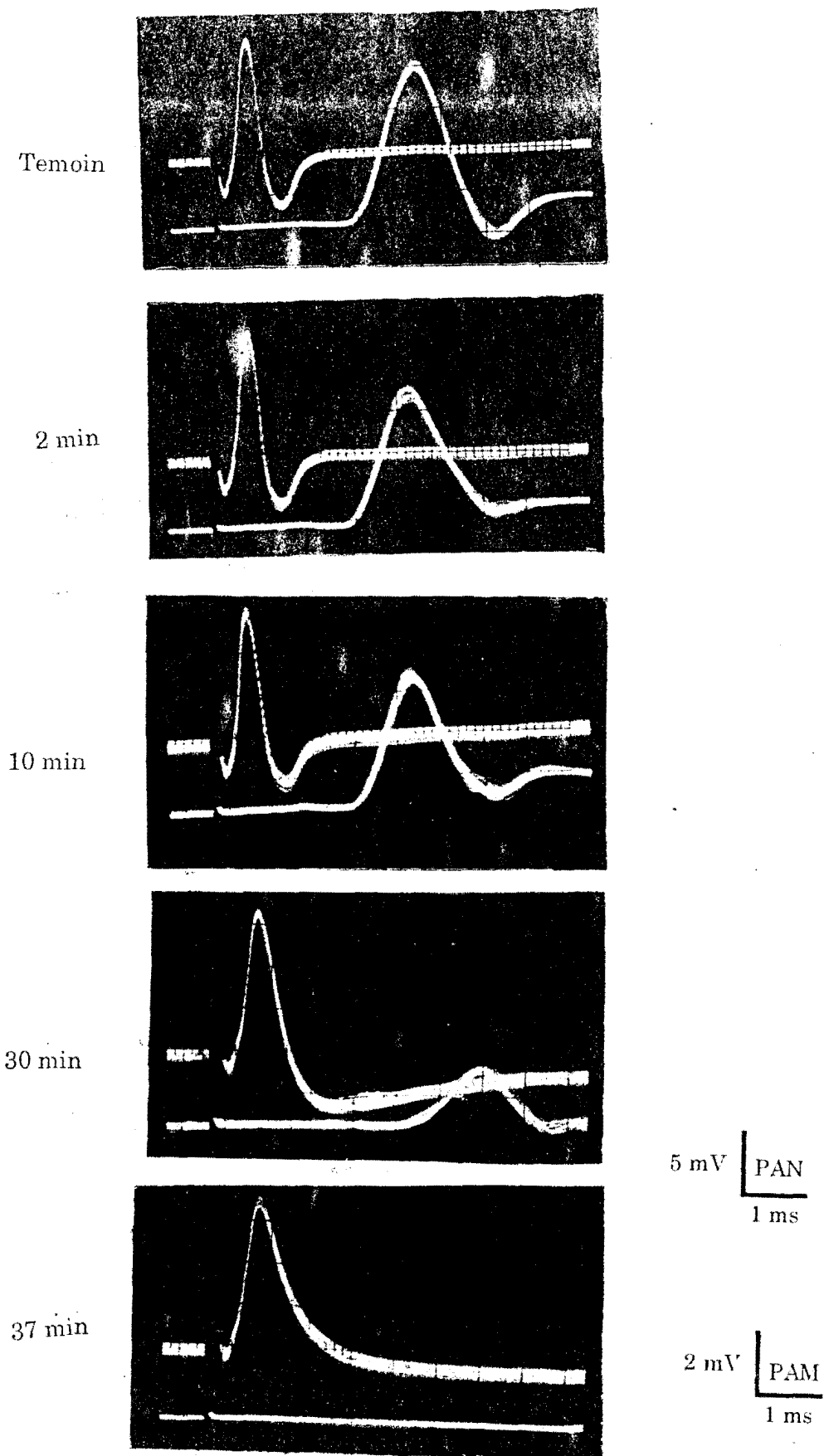


Figure 56 : Effets de Ba à 10^{-2} g/ml sur la jonction neuromusculaire nerf sciatique-muscle gastrocnémien

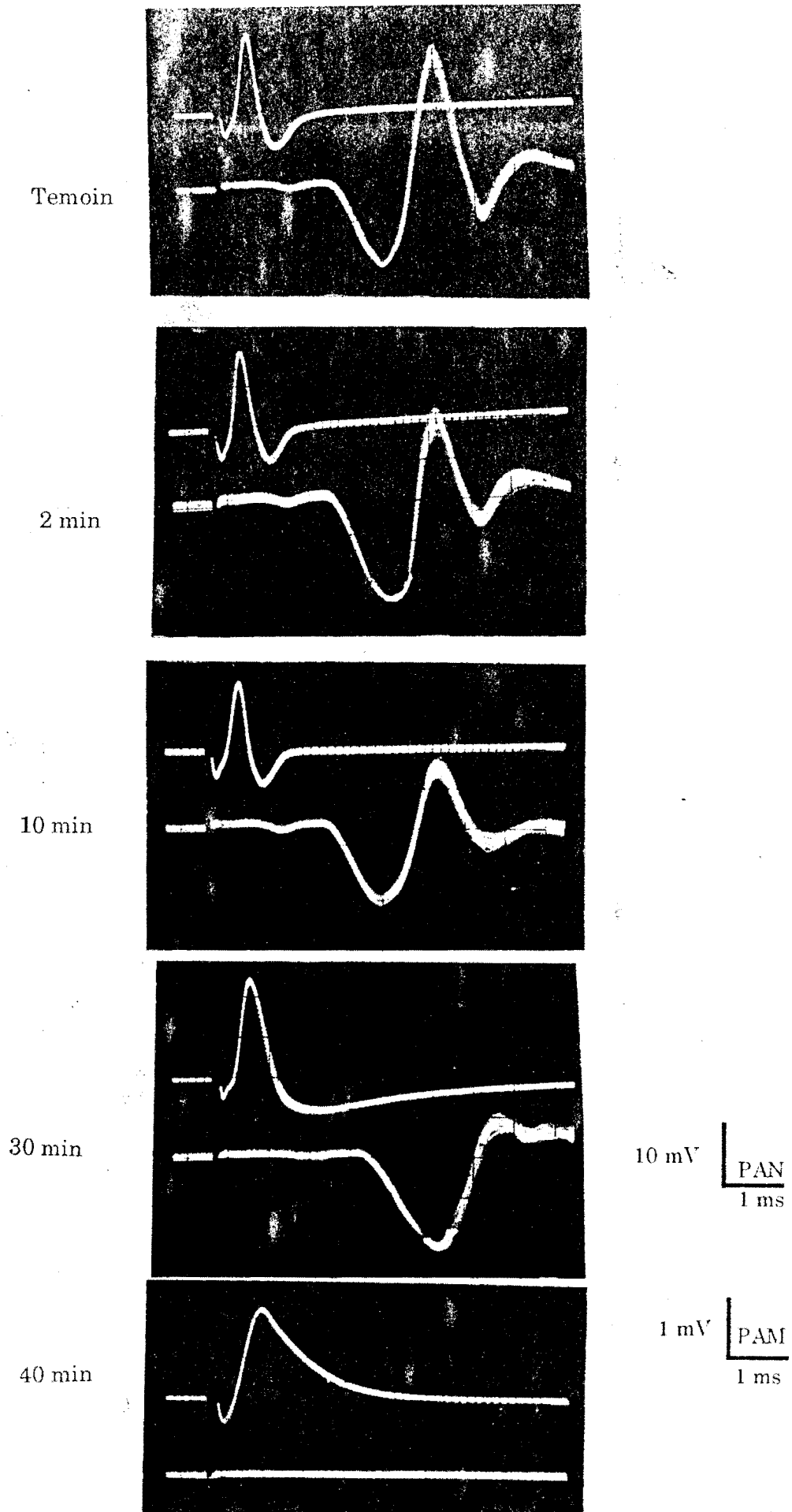
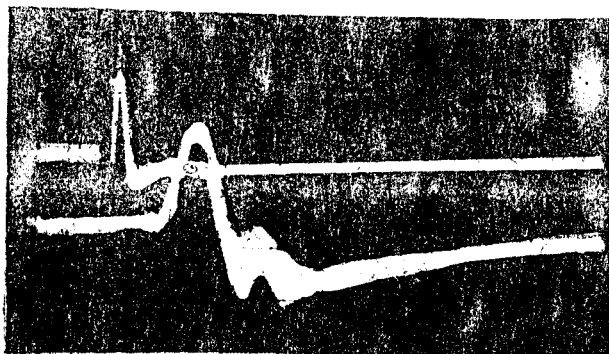
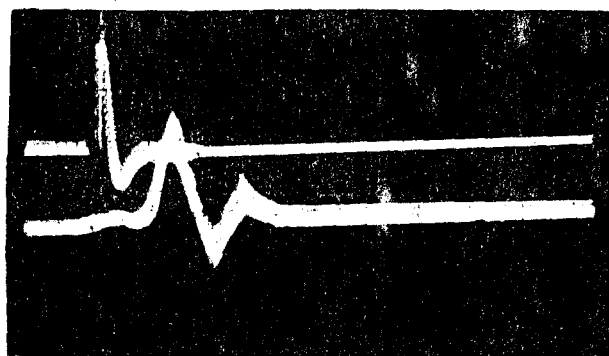


Figure 57 Effets de As à 10^{-1} g/ml sur la jonction neuromusculaire nerf sciatique-muscle gastrocnémien

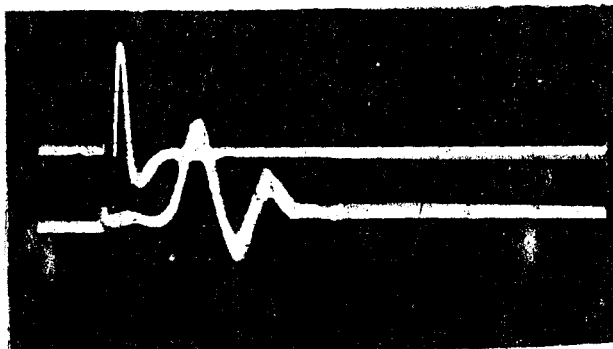
Temoin



15 min

As 10^{-1} g/ml après 15 min

30 min

Ba 10^{-2} g/ml après 15 min

45 min

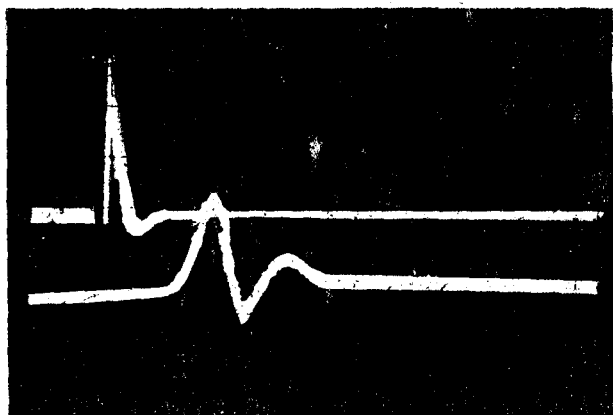
Ba 10^{-2} g/ml après 30 min5 mV | PAN
2 ms1 mV | PAM
2 ms

Figure 58 : Effets antagonistes du venin et de l'antivenin sur la jonction nerf sciatique-muscle gastrocnémien de crapaud, lorsque $As\ 10^{-1}$ g/ml est injecté avant $Ba\ 10^{-2}$ g/ml

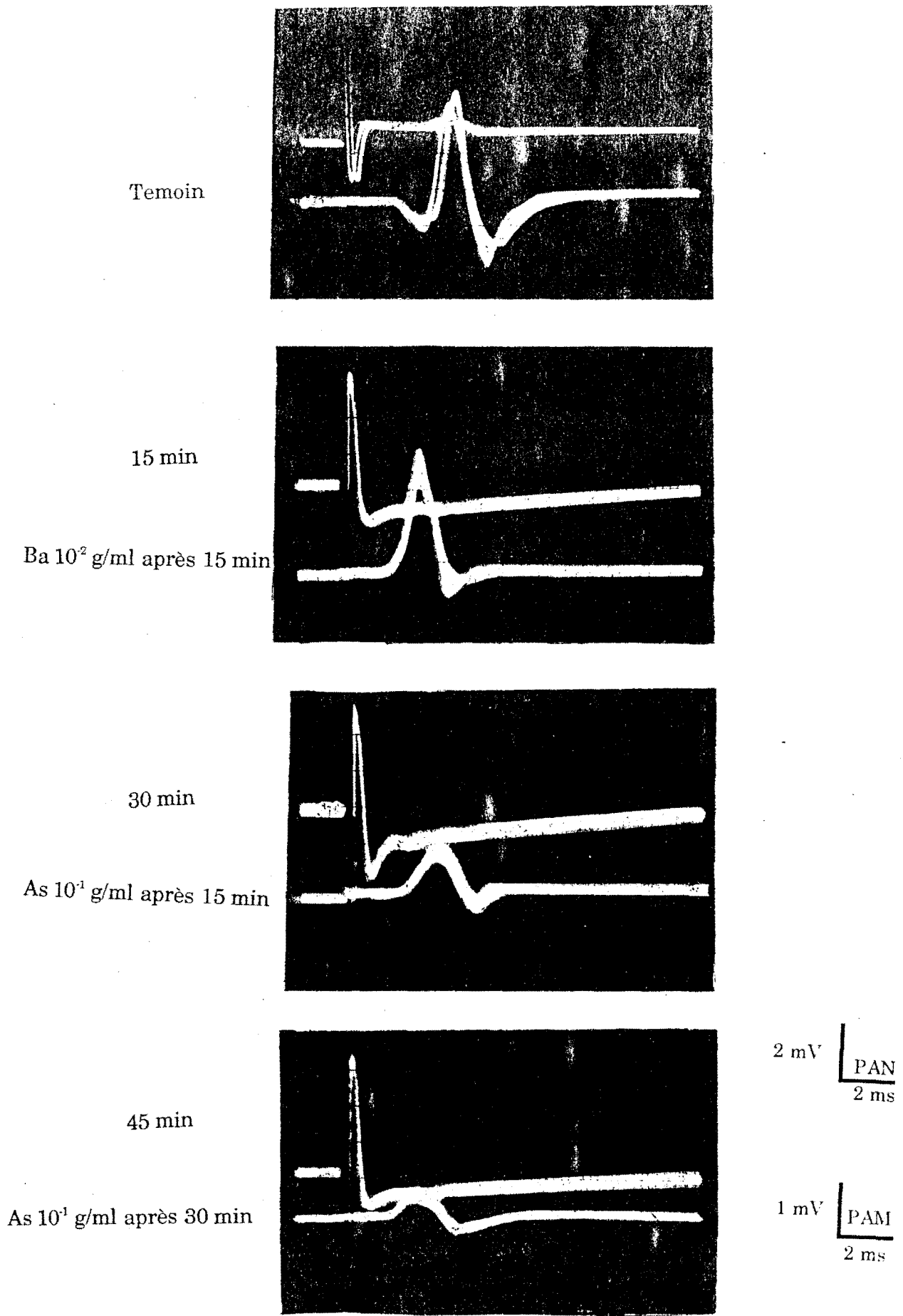


Figure 59 : Effets antagonistes du venin et de l'antivenin sur la jonction nerf sciatique-muscle gastrocnémien de crapaud, lorsque Ba 10^2 g/ml est injecté avant As 10^1 g/ml

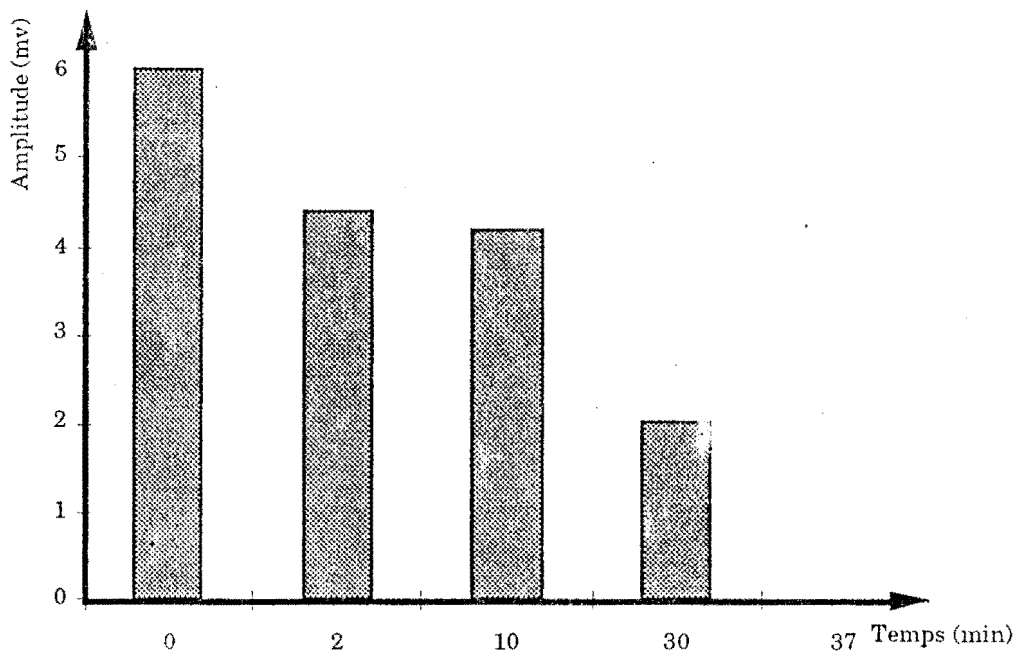


Figure 60 : Effets de Ba sur l'amplitude du PA musculaire de la jonction nerf sciatique- muscle gastrocnémien de crapaud

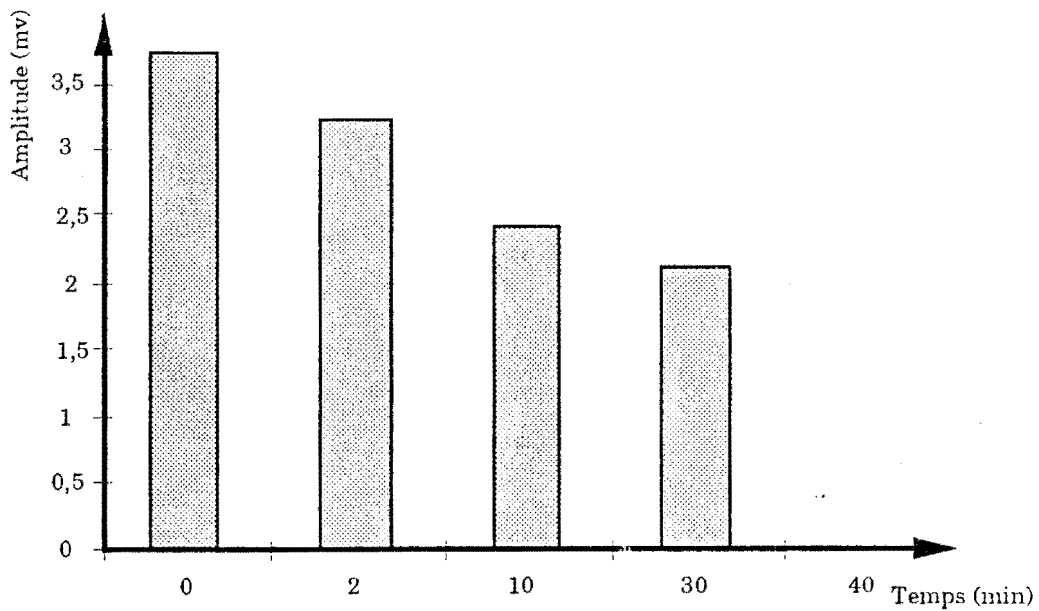


Figure 61 : Effets de As sur l'amplitude du PA musculaire de la jonction nerf sciatique- muscle gastrocnémien de crapaud

2. Discussions et conclusions

L'existence du potentiel d'action musculaire indique la mise en jeu des structures de la jonction neuromusculaire et en particulier la plaque motrice. Au niveau de cette plaque motrice, il y a arrivée d'un potentiel d'action (influx nerveux) à la terminaison pré-synaptique. Ce potentiel d'action dépolarise la terminaison et entraîne l'ouverture de canaux calcium potentiel-dépendants, et donc déclenche une entrée d'ions calcium. Les ions calcium provoquent la fusion de nombreuses vésicules synaptiques avec la membrane pré-synaptique puis la libération dans la fente synaptique, par exocytose, du neuromédiateur, l'acétylcholine, contenu dans ces vésicules. L'acétylcholine libérée se fixe sur les récepteurs nicotiniques au niveau de la membrane post-synaptique. L'interaction acétylcholine-récepteurs augmente la perméabilité de la membrane post-synaptique aux ions Na^+ , K^+ , Ca^{++} . Les canaux ioniques membranaires, dans les conditions normales, ne sont en fait pratiquement perméables qu'aux ions Na^+ (car d'une part le potentiel d'équilibre des ions K^+ est trop proche du potentiel de membrane, et d'autre part la concentration extracellulaire des ions Ca^{++} est trop faible). L'acétylcholine déclenche un flux brutal d'ions Na^+ qui entrent dans la fibre musculaire. Cet influx d'ions Na^+ provoque une dépolarisation locale de la fibre musculaire, appelée potentiel de plaque motrice, d'environ 50 à 75 mV. Dès que cette dépolarisation devient supérieure à 15-30 mV, un potentiel d'action est déclenché dans la fibre musculaire. Le potentiel d'action déclenché est conduit dans cette fibre musculaire de manière électrotonique (son amplitude décroît lorsqu'on s'éloigne de la plaque motrice), et déclenche un potentiel d'action dans la région adjacente à la plaque motrice, puis la contraction de la fibre musculaire.

La disparition du Potentiel d'action musculaire en présence de Ba et As suggère le blocage du passage de l'influx nerveux au niveau de la jonction nerf-muscle. L'influx nerveux ne parvient plus au muscle. L'effet de Ba au niveau de la jonction neuromusculaire est comparable à celui de As. Cette action de Ba et As au niveau de la jonction neuromusculaire est semblable à celle du curare au niveau de la même structure et est appelée pour cela, action "curare-like" (KONE, 1980). En effet, les travaux de cet auteur ont montré que le venin de *Naja nigricollis* et l'antivenin (*Securidaca longepedunculata*) peuvent avoir des effets bloquants sur la transmission de l'influx nerveux et que ces substances agiraient en bloquant les récepteurs cholinergiques de la membrane post-synaptique.

Selon BON (1994), les venins de serpents contiennent des neurotoxines qui

interviennent à différents niveaux du mécanisme de la transmission neuromusculaire. Ainsi, les α -neurotoxines empêchent la liaison de l'acétylcholine sur son récepteur.

Ba et As étant des substances "curare-like", leur mécanisme d'action passerait par la mise en jeu de principes actifs de type α -neurotoxines.

Les observations de l'interaction venin-antivenin montrent que l'application préalable de l'une des deux substances (venin ou antivenin) diminue l'effet de l'autre. Les deux substances se fixeraient soit sur les mêmes sites membranaires par compétition soit sur des sites membranaires très voisins, si bien que l'occupation des sites par l'une des substances empêche l'autre d'agir par encombrement stérique.

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par DATTE en 1996 avec l'extrait aqueux de *Caesalpinia bonduc* (EACB) et le venin de *Bitis arietans*. Selon cet auteur, EACB pourrait induire des effets antagonistes vis à vis du venin, attribués à une inhibition de la libération de l'acétylcholine où à une diminution du taux d'acétylcholine dans l'espace synaptique.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

La grande diversité des manifestations physiopathologiques observées lors des envenimations ophidiennes nous a amené à faire un " screening " pharmacologique avec le venin de *Bitis arietans* et avec l'extrait aqueux total des écorces de *Annona senegalensis*, plante antivenimeuse de la Pharmacopée Africaine.

⇒ Sur animal entier, l'étude toxicologique a montré que l'injection par voie IP du venin ou de l'antivenin à des souris blanches provoque des modifications de comportement caractérisées par des déplacements fréquents, des difficultés de déplacement, des convulsions et la mort des souris pour des concentrations élevées de venin.

⇒ Nous avons déterminé une valeur de la DL_{50} de 2,13 mg/kg p. c pour le venin de *Bitis arietans*. Ce qui le classe comme substance hautement toxique. Cette toxicité du venin dénote de son caractère foudroyant sur les proies et les agresseurs des serpents, de son rôle dans l'immobilisation (capture) et la digestion de ses proies.

L'antivenin, *Annona senegalensis* n'a pas provoqué de mortalité chez les souris malgré les modifications de comportement observées comme dans le cas de Ba. As est donc peu toxique et peut être utilisé comme antivenin sans trop de risques de toxicité. Ceci n'empêche pas pour autant son utilisation avec beaucoup de précaution.

⇒ L'analyse des effets de Ba et As sur l'ECG de cobaye montre que:

* aux faibles doses, Ba et As augmentent les amplitudes des ondes R et présentent des effets chronotropes positifs attribués à la diminution du segment QT.

* Aux fortes doses, les effets chronotropes deviennent négatifs, ce qui correspondrait à l'allongement de QT.

⇒ Au niveau du coeur " in situ " de crapaud, Ba et As présentent des effets chronotrope et inotrope négatifs pour toutes les concentrations de 10^{-6} à 10^{-3} g/ml.

Ba et As, diminuant ainsi l'activité cardiaque, contiendraient des principes actifs cardioinhibiteurs. L'interaction Ba-As montre que l'antivenin injecté avant le venin empêche ce dernier d'agir. As peut être utilisé comme antivenin dans le cas de la prévention.

⇒ Au niveau de la pression artérielle et des mouvements respiratoires, Ba et As diminuent ou augmentent l'amplitude de la variation entre le niveau du tonus diastolique et celui du tonus systolique. L'enregistrement de la pression artérielle avec la technique du manomètre à mercure de LUDWIG a montré un effet hypotenseur de Ba et As pour toutes les concentrations. Ba et As induisent une hypotension et l'augmentation de l'amplitude de la variation entre le niveau du tonus diastolique et celui du tonus systolique observée pourrait être due à une diminution du tonus diastolique.

Ba et As provoquent aussi une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires et une accélération du rythme respiratoire. Pour des fortes concentrations de Ba et As, il y a arrêt de la respiration et l'animal meurt par asphyxie.

⇒ En présence de Ba et As au niveau de la jonction nerf sciatique-muscle gastrocnémien de crapaud, il y a blocage du passage de l'influx nerveux. Ba et As sont des substances curarisantes qui bloquent la transmission du message nerveux au niveau des jonctions neuromusculaires. L'interaction Ba-As montre l'existence d'un antagonisme entre le venin et l'antivenin et que la présence de l'antivenin empêche l'effet du venin de se manifester. Ces deux substances antagonistes auraient des sites de fixation membranaires identiques ou très voisins qui provoquent un encombrement stérique.

Cette étude comparée nous a permis de connaître les effets de Ba et de As sur les structures interrogées. La complexité de la composition du venin de Ba et la nature brute de l'extrait aqueux de As expliquent l'extrême diversité de leurs effets biologiques. Nous constatons néanmoins que Ba et As ont des actions semblables mais l'effet antivenimeux ne s'exprime que dans le cas d'un prétraitement avec As. *Annona senegalensis* pourrait avoir des propriétés antivenimeuses en traitement préventif.

Des investigations ultérieures sont nécessaires pour déterminer le mode d'action spécifique de chaque substance. Pour cela, il faut :

- * procéder au fractionnement de ces substances et à la caractérisation des principes actifs à l'aide des techniques de la biologie moderne.

- * étudier différentes interactions entre le venin et l'antivenin pour pouvoir déterminer le type de récepteur et le mécanisme d'action de chaque substance.

La détermination des modalités d'action de Ba et de As pourrait révéler des vertus non encore soupçonnées de ces substances. En effet, des observations empiriques anciennes ont montré que certains venins de serpents peuvent être utilisés avec succès pour traiter des infections virales ou des troubles neurologiques (BON, 1994). La richesse et la diversité floristique disponible, l'existence de connaissances traditionnelles incontestables en matière de médecine traditionnelle et de pharmacopée font des plantes médicinales africaines en général et de *Annona senegalensis* en particulier, une panacée (Voir annexes I et II). Les venins de serpents et les plantes médicinales africaines pourraient donc contenir des substances encore inconnues qui seraient responsables de ces effets tout à fait inattendus.

La santé pour tous d'ici à l'an 2000, un slogan que l'OMS a passé en relais aux pays membres n'a pas produit beaucoup d'effet sur le terrain. Aujourd'hui plus que jamais le modèle de santé primaire est très préoccupant. À l'orée du 3^e millénaire, avec les difficultés socio-économiques croissantes, des voies alternatives pour se soigner à moindre coût sont nécessaires afin d'avancer un temps soit peu dans le sens de ce slogan. La médecine traditionnelle et la pharmacopée africaines constituent l'une de ces alternatives pour les pays en voie de développement. Dans cette optique, la promotion et la valorisation de la médecine traditionnelle et de la pharmacopée africaines par l'utilisation de techniques modernes (sophistiquées) est plus que d'actualité. Pour atteindre cet objectif, la conjugaison des efforts des chercheurs de différentes spécialités à travers une collaboration étroite s'impose pour la recherche de principes actifs indispensables aux besoins thérapeutiques ou de diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

ABBIW, D. K. (1990)

Useful plants of Ghana

Royal Botanic Garden Kew Ed.

ABO, K. J.-C. (1996)

Effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Mareya micrantha* sur l'activité cardiovasculaire de Mammifères.

Thèse doctorat 3^{ème} cycle, n° 242, Univ. Cocody; Abidjan.

ABU-SITTA, S. A. M.; WHALER, B. C. and ZAYAT, A. F. (1978)

Cardiotoxicity of gaboon viper venom.

In Proceedings of the Third Symposium on Plant, Animal and Microbial Toxins, p.79 (HABERMEHL, G. and MEBS, D., Eds). Darmstadt: Technische Hochschule.

ACCT (1995)

Fiche espèce: *Annona senegalensis* Pers.

Med. Trad. et Pharmacopée, 9 (1), 89-105.

ADAMS, Z'S.; GATTULLO, D.; LOSANO, G.; MARSH, N. A.; VACCA, G. and WHALER, B. C. (1979)

Haemodynamic effect of the venom of *Bitis gabonica* in the dog.

Boll. Soc. ital. Biol. sper., 55, 1963.

ADAMS, Z'S.; GATTULLO, D.; LOSANO, G.; MARSH, N. A.; VACCA, G. and WAHLER, B. C. (1981)

The effect of *Bitis gabonica* (Gaboon viper) snake venom on blood pressure, stroke volume and coronary circulation in the dog.

Toxicon, 19, 263.

ADESOGAN, E. K. and DURODOLA, J. I. (1976)

Phytochemistry, 15, 1311p.

ADJANOHOUN, E. J.; AKE ASSI, L.; FLORELI, J. J.; GUINKO, S.; KOUMARE, M.; AHYI, A. M. R. et RAYNAL, J. (1979)

Médecine traditionnelle et pharmacopée. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au MALI

Ed. A.C.C.T., Paris, 281p.

ADJANOHOUN, E. J.; AHYI, A. M. R.; AKE-ASSI, L.; DAN DICKO, L.; DAUDA, H.; DELMAS, M.; de SOUZA, S.; GARBA, M.; GUINKO, S.; KAYONGA, A.; NGOLO, D.; RAYNAL, J. L. et SAADOU, M. (1980)

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Niger.

Ed. ACCT, Paris, 250p. ISBN 92-9028-009-3

ADJANOHOUN, E. J.; ADJAKIDJE, V.; AHYI, M. R. A.; AKÉ-ASSI, L.; AKOEGNINO, A.; d'ALMEIDA, J.; APOVO, F.; BOUKEF, K.; CHADARE, M.; CUSSET, G.; DRAMANE, K.; EYME, J.; GASSITA, J.-N.; GBAGUIDI, N.; GOUDOTE, E.; GUINKO, S.; HOUNGNON, P.; ISSA, LO; KEITA, A.; KINIFFO, H. V.; KONE-BAMBA, D.; MUSAMPA NSEYYA, A.; SAADOU, M.; SODOGANDJI, Th.; de SOUZA, S.; TCHABI, A.; ZINSOU DOSSA, C. et ZOHOUN, Th. (1989).

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République Populaire du Bénin.

Ed. ACCT, Paris, 895 p., ISBN 92-9028 152.9.

ADOU, K. (1992)

Etude préliminaire de l'effet du venin d'un élapidé de Côte d'Ivoire: *Naja nigricollis*, sur le comportement veille-sommeil chez le rat.

DEA de Physiologie Animale, UNCI, 35p.

AG ARYA, M. (1995)

Effets comparés de l'extrait de *Croton hirtus* (Euphorbiacée) et du lanatoside C sur l'activité des muscles cardiaque et utérin

Thèse Doctorat 3^e cycle, C. Univer. Cocody; Abidjan; 188 p.

AKA, K. J. (1980)

Analyse de la repolarisation du myocarde ventriculaire de singe en relation avec la fibrillation cardiaque : Influence d'une substance cardioactive africaine (extrait de *Mansonia altissima*).

Thèse de Doctorat ès-Sciences; Univ. Abidjan, n°55, 333 p.

AKA, K. J. et LENFANT, J. (1973)

Influence de la L-thyroxine sur la phase de repolarisation du potentiel d'action de la fibre sino-auriculaire de grenouille (*Rana esculenta*).

Ann. Univ. (Abidjan); Série C, IV : 111-126.

AKE ASSI, L. (1983)

Flore de la Côte d'Ivoire: étude descriptive et biogéographique avec quelques notes ethnobotaniques.

Thèse d'état, Université Nationale de Côte d'Ivoire, 3 tomes, 1200 p. en 6 Fasc.

AKE-ASSI, L. (1991)

Médecine traditionnelle et pharmacopée. Rapport sur le colloque international sur la médecine traditionnelle africaine à Abidjan.

Rev. Med. Trad. Pharm., ACCT, 4 (2), 203 p.

ALI, T. (1989)

Contribution à l'étude des propriétés bioactives du flumazenil (RO 15-1788), antagoniste spécifique des Benzodiazépines.

Thèse de Doctorat 3ème cycle, Université Nationale de Côte d'Ivoire.

ALLOATTI, G.; CAMINO, E.; CEDRINI, L.; LOSANO, G.; MARSH, N. A. and WHALER, B. C. (1986)

The effects of Gaboon viper (*Bitis gabonica*) venom on the electrical and mechanical activity of the guinea pig myocardium.

Toxicon, 24 (1), 47-61.

ALLOATTI, G. and CEDRINI, L. (1981)

The effects of *Bitis gabonica* venom on the action potential of the guinea pig heart. Preliminary results.

Boll. Soc. ital. Biol. sper. **57**, 1107.

ATIN, O. (1988)

Techniques expérimentales de Physiologie Animale et de Psychophysiologie.

Application à l'étude comparée des propriétés pharmacologiques des venins de deux Elapidés de Côte d'Ivoire : *Dendroaspis viridis* et *Naja nigricollis*.

Mémoire de DEA de Physiologie Animale; Université d'Abidjan.

BAMBA, D.; BALANSARD, G.; MAILLARD, C.; DUMENIL, G. et GAYTE-SORBIER, A. (1984)

Mise en évidence et caractérisation des acides aminés des écorces de tige de *Annona senegalensis* Pers.

Plantes médicinales et phytothérapie, T. **18** (1), 36.

BEREGI, J. P.; ESCANDA, D.; COUDRAY, N.; CHEMLA, D.; MESTRE, M.; PERY, N. et LECARPENTIER, Y. (1994)

Action inotrope et lusitrope positive du RP 62719, une nouvelle molécule antiarythmique de classe III

Arch. Mal. coeur, **87** (2), 263-269.

BERNHEIMER, A. W.; WEINSTEIN, S. A. et LINDER, R. (1986)

Analyse isoélectrique de certains venins de serpent australien (Elapidé) avec référence spéciale pour phospholipase B et hémolyse.

Toxicon, **24**, 841-849.

BIANCHI, C. P. and BOLTON, T. C. (1967)

Action of local anesthetics on coupling systems in muscle.

J. Physiol. London, **200**, 621-635.

BICHER, H. I.; ROTH, M. And GITTER, S. (1966)

Neurotoxic activity of *Vipera palestinae* venom.

Med. Pharmacol. Exp., **14**, 349.

BLOCH, R. (1989)

Parasympathomimétiques

in pharmacologie Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.

Ed. Slatkine-Geneve, pp. 69-81.

BOLAÑOS, R. and CERDAS, L. (1980)

Producción y control de sueros antiofídicos en Costa Rica.

Boln. Of. Sanit. Pan-am., 88, 189.

BON, C. (1994)

Venins de serpents et pharmacopées

in Les serpents

Ed. Bordas, pp. 194-203.

BONILLA, C. A. (1978)

Hypotensin: a hypotensive peptide isolated from the venom of *crotalus atrox*; purification, amino acid composition and terminal amino acid residues.

Toxicon Supl., 1, 309.

BOUGIS, P. E.; MARCHOT, P. and ROCHAT, H. (1986)

Characterization of Elapidae snake venom components.

Biochemistry, 25, 7235-7243.

BOQUET, P. (1948)

Vénins de serpents et antivenins

Ed. Flammarion, Paris.

BOQUET, P. (1979)

Snake venoms

Handb. Exp-pharmacol., 52, 751 p.

BOQUET, P.; IZARD, Y and RONSSERAY, A.M. (1973)

An attempt to classify by serological techniques the toxic proteins of low molecular weight extracted from Elapidae and Hydrophidae venoms.

J. Fromosan. red. Ass., 71, p. 307.

BOWMAN, W. (1840)

On the minute structure and movements of voluntary muscle.

Phil. Trans. P., 451-501.

BRÜKE, E. (1858)

Untersuchungen über den Bänder Muskel fasern mit Hülfe des polarisation lichtetes.

Denkschr. Akad. Wiss. Wien., 15, 69-84.

BUCHERL, W., BUCKLEY, E. E., and DEULOFEU, V. (1968)

Venomous animals and their venoms.

Academic press New-york 1.

BUCHERL, W. and BUCKLEY, E. E. (1971)

Venomous animals and their venoms.

Academic press New-york 2.

CAILLE, J. (1980)

Étude du courant sodique tubulaire de la fibre musculaire squelettique en relation avec la contraction.

Thèse de Doctorat d'État Es-Sciences. Lyon.

CAILLE, J.; ILDEFONSE, M. and ROUGIER, O. (1978)

Existence of sodium current in the tubular membrane of frog twitch muscle fibre, its possible role in the activation of contraction.

Pflügers Arch., 374, 167-177.

CALMETTE, A. (1907)

Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse.

Ed. MASSON, Paris, p. 233.

CAMARA, P. A. (1991)

Etude des critères électroencéphalographiques spontanés et liés à l'évènement, appliquée à l'analyse des perturbations de la vigilance et du traitement de l'information sensori-motrice chez l'homme.

Thèse Doctorat 3^{ème} Cycle, Univ. Nat. Côte-d'Ivoire; n°163, 132 p.

CARON, J. ; GUEDON-MOREAU, L. et LIBERSA, C. (1993)

Antagonistes des mouvements du calcium et troubles du rythme.
Thérapie, 48, 685-695.

CARONI, P. and CARAFOLO, E. (1980)

An ATP-dependent Ca^{2+} -pumping system in dog heart sarcolemma.
Nature, 283, 765-767.

CEVESE, A. (1982)

Effetti del veleno di *Bitis gabonica* sulla dinamica cardiaca e sulla resistenze circolatorie, nel coniglio.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 58, 520.

CEVESE, A., GATTULLO, D.; LOSANO, G.; MARSH, N. A.; VACCA, G. and WAHLER, B. C. (1983)

The effect of *Bitis gabonica* (Gaboon viper) snake venom on external iliac and mesenteric arterial circulation in the dog
Toxicon, 21, 67.

CHAPMAN, R. A. (1983)

Control of cardiac contractility at the cellular level
Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol., 14) 245, H535-H552.

CHAPMAN and HALL (1992)

Dictionnary of natural products
Chapman ed. London - Vol. 3, 3485 p.

CHIPPAUX, J. P. (1980)

Épidémiologie des morsures des serpents en Côte d' Ivoire.
Thèse de Doctorat en Médecine. Faculté de Médecine Lyon, France.

CHIPPAUX, J.P. (1989)

Snake bite epidemiology in Bénin (West Africa)
Toxicon, 27,127-135.

CHWETZOFF, S.; TAKESHI, M.; FROMAGEOT, P. et MENEZ, A. (1988)

La phospholipase basique du venin de *Naja nigricollis* est toxique.

C.R. Acad. Sci. Paris, **306**, 31-33.

COHEN, Y. (1986)

Parasympathomimétiques

in Abrégé de Pharmacologie

Ed. Masson, pp. 152-155.

CONDREA, E.; YANG, C. C; and ROSENBERG, P. (1980)

A comparison of a relatively toxic phospholipase A2 from *Naja nigricollis*, snake venom with that of a relatively toxic phospholipase A2 from *H. Haemachatus* snake venom.

I- Enzymatic activity on free and membrane bound substrates.

Biochem. Pharmac., **29**, 1555.

COPPOLA, M. and HOGGAN, D. E. (1994)

When a snake bites.

J. Am. Osteoph. Assoc., **94** (6), 494-501.

COURTOIS, B. et CHIPPAUX, J. P. (1977)

Serpents venimeux de Côte d'Ivoire

Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.

COUTEAUX, R. (1958)

Morphological and cytochemical observations on the Post-synaptic membrane at motor end-plates and ganglion synapses.

Exp. Cell. Res. Suppl., **5**, 294-322.

DATTE YAO, J. (1996)

Contribution à l'étude des propriétés bioactives d'une substance naturelle: Extrait aqueux de *Caesalpinia bonduc* (Caesalpiniacée).

Thèse Doctorat 3^{ème} cycle, Centre Univ. Cocody (Abidjan): n°210/94, 141 p.

DE LACERDA, J. B. (1884)

Leçons sur les venins des serpents du Brésil et sur la méthode de traitement des morsures venimeuses par le permanganate de potasse;
Lamberts, Rio de Janeiro.

DEMBELE, I. (1988)

Le tradipraticien et les soins de santé primaires
Thèse de Médecine, Université Nationale de Côte d'Ivoire, 433P.

DENVIR, M. A.; MACFARLANE, N. G.; MILLER, D. J. and COBBE, S. M. (1996)

Enhanced SR function in saponin-treated ventricular trabeculae from rabbits with heart failure.
Am. J. Physiol., **271**, H850-H859.

DEVI, A. and SARKAR, N. K. (1956)

Observations non publiées
Cités par **SARKAR, N. K. And DEVI, A.** "Enzymes in snake venoms"
in *Venomous animals and their venoms.*
Academic press New-york 1.

DIKITE, D. (1977)

Premier inventaire de la faune ophidienne du Mali. Étude épidémiologique, clinique et thérapeutique des accidents d'envenimation.
Thèse de Doctorat en Médecine, École Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali.

DIEZI, J. (1989)

Toxicologie: principes de base et répercussions cliniques.
in *Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.*
Ed. Slatkine-Geneve, pp. 33-44.

DI MATTIO, J. et VACHERON, A. (1987)

Les grandes thérapeutiques -Tonicardiaques
in *Cardiologie*
2è édition-Expansion scientifique française, pp.19-654.

DOBIE, W. M. (1849)

Observations on the minute structure and mode of contraction of voluntary muscle fiber.

Anat. Mag. Nat. Hist., 3, 109-119.

DOUCET, J. (1963)

Les serpents de la république de Côte d'Ivoire.

Acta trop., 20, 201.

DOYERE, M. P. L. N. (1840)

Mémoire Sur Les Tardigrades

Ann. des Sci. Nat., série 2 (Zool.), 14, 269-361.

DUCHÊNE-MARULLAZ, P. (1989)

Anti-arythmiques

in pharmacologie Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.

Ed. Slatkine-Geneve, pp. 189-206.

DUSTING, G. J.; Mac DONALD, P. S.; HIGGS, E. A. and MONCADA, S. (1989)

The endogenous nitrovasodilator produced by the vascular endothelium.

Aust N-Z-J. Med., 19, 493-498.

EBASHI, S. and ENDO, M. (1968)

Ca ion and muscle contraction.

Prog. Biophys. Mol. Biol., 18, 123-183.

EHILE, E. E. (1983)

Inhibitions de longue durée induites par le venin de *Naja nigricollis* sur le neurone à ondes salves "BR" d'*Helix pomatia*

Ann. Univ. Abidjan, série C (Sciences), 19, 161-181.

EHILE, E. E. et KONE, P. P. (1984)

Effets du venin de *Naja nigricollis* sur les "cellules à plateau" d'*Helix pomatia* : étude en voltage imposé.

Ann. Univ. Abidjan, série C (Sciences), 20, 55-67.

EISENBERG, B. R. and EISENBERG, R. S. (1982)

T-R junction in activated muscle.

J. Cell. Biol., **87**, 264 a.

ELLIOT, R. H. (1905)

Phil. Trans., **B 197**, 361.

ERLIJ, D. C.; RANGOLO, R. and VALADEZ, R. (1965)

Adrenotropic receptors in the frog.

J. Pharmacop. Exp. Ther., **149**, 65-70.

ESCANDE, D.; MESTRE, M.; CAVERO, I; BRUGADA, J. and KIRCHHOF, C. (1992)

RP 58866 and its active enantiomer RP 62719: blockers of the inward rectifier K⁺ current acting as pure class III antiarrhythmic agents.

J. Cardiovasc.Pharmacol., **20**, S106-S113.

ESHIET, I. T. U.; AKISANYA, A. and TAYLOR, D. A. H. (1971)

Phytochemistry - **10**, p. 3294

FABIATO, A. and FABIATO, F. (1978)

Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from adult human, dog, cat, rabbit, rat and frog hearts and from fetal and new-born ventricles.

Ann. NY Acad. Sci., **307**, 491-522.

FELDBERG, W. and KELLAWAY, C. H. (1937)

Liberation of histamine and its role in symptomatology of bee venom poisoning.

Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., **15**, 461.

FELDBERG, W. and KELLAWAY, C. H. (1938)

J. Physiol. London, **94**, 187.

FITZSIMONS, F. W. (1911)

The Snakes of South Africa

Cape Town: MASKEW MILLER.

FOURIE, A. M.; MELTZER, S.; BERMAN, M. C. and LOUW, A. I. (1983)

The effect of cardiotoxin on (Ca + Mg)-ATPase of the erythrocyte and sarcoplasmic reticulum.

Biochem. int., **6**, 581-591.

FRANZINI - AMSTRONG, C. (1970)

Studies of the triad. I. Structure of the junction in frog twitch fibers.

J. Cell. Biol. , **47**, 488-499.

FRIEDERICH, C. and TU, A. T. (1971)

Role of metal in snake venoms for hemorrhagic, esterase and proteolytic activities.

Biochem. Pharmacol., **20**, 1549.

GANNONG, F. W. (1977)

Physiologie médicale

Édition Masson; Paris, NY, Barcelone, Milan.

GAYRAUD, S. (1993)

Annonaceae- Botanique- Composition chimique- Propriétés biologiques

Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie- N° 93/T, Toulouse.

GILLIS, J. M. (1975)

Le controle intracellulaire de la contraction musculaire

La recherche, **6** (6), 840-849.

GILLIS, J. M. (1977)

Le couplage excitation-contraction dans la fibre musculaire squelettique et cardiaque.

J. Physiol. , Paris , **73**, 863-876.

GILLIS, J. M. (1979)

Phosphorilation-Dephosphorilation of the 18 000 dalton light chain of myosin during the contraction-relaxation cycle of frog muscle;

J. Biol., Paris, **254**, 3617-3623.

GILLIS, W. F. (1981)

Intramembrane charge movement and excitation-contraction (E-C) coupling.
in The regulation of muscle contraction : Excitation- Contraction coupling.
GRINNELL , A.D. et BRAZIER , M.A. Ed.

GODFRAIND, T. (1989)

Cardiotoniques et antagonistes du calcium
in pharmacologie Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Ed. Slatkine-Geneve, 167-187.

GOLDMAN, M. J., (1979)

Principles of clinical electrocardiography
10th edition. Lange Medical Publications, 347-380.

GREMA, M., (1992)

Étude des effets pharmacologiques du venin d'un Vipéridé (*Bitis arietans*) sur
quelques organes de vertébrés.
Mémoire de DEA de Physiologie Animale, Université d'Abidjan.

GUENARD, H., (1991)

Physiologie humaine
Éditions Pradel, Paris, 408p.

GUENARD, H., (1996)

Physiologie humaine
2^e édition, Éditions Pradel, Paris, 570p.

GUNST, S.J. and BANDYPADHYAY, S. (1989)

Contractile force and intracellular Ca^{2+} during relaxation of canine tracheal
smooth muscle.
Am. J. Physiol., **237** (cell. Physiol. 26), c355-c364.

GUTIERREZ, J. M.; CHAVES, F.; MATA, E. and CERDAS, L. (1986c)

Skeletal muscle regeneration after myonecrosis induced by *Bothrops asper*
(Terciopelo) venom.
Toxicon, **24**, 223-231.

GUTIERREZ, J. M.; ARROYO, O; CHAVES, F.; LOMOTE, B. and CERDAS, L. (1986d)

Pathogenesis of myonecrosis induced by coral snake (*Micrurus nigrocinctus*) venom in mice.

Br. J. Exp. Pathol., **67**, 1-12.

GUTIERREZ, J. M.; LOMOTE, B.; PORTILLA, E.; CERDAS, L. and ROJAS, E. (1983)

Local effects induced by coral snake venoms : evidence of myonecrosis after experimental inoculations of venoms from fives species.

Toxicon, **21**, 777-783.

GUTIERREZ, J. M.; OWNBY, C. L. and ODELL, G. V. (1984a)

Skeletal muscle regeneration after myonecrosis induced by crude venom and myotoxin from the snake *Bothrops asper* (fer de lance).

Toxicon, **22**, 719-731.

GUYTON, A. C. (1974)

Physiologie de l'homme.

4^e Ed. Edition HRW Ltée, Montréal. pp. 113-123.

HARF, A. (1996)

Respiration

in Physiologie humaine

2^e édition, Éditions Pradel, Paris, pp. 325-374.

HEDIGER, H. (1974)

Les serpents

in Le monde animal

Éditions Stauffacher S.A., Zurich, Tome VI.

HENSEN, V. (1869)

Ueber ein neues struktureverhältniss der quergestreiften Muskelfaser.

Arb. Kieler Physiol. Inst., **1868**, 1-26.

HUANG, M. H.; HULL, S. S. Jr; FOREMAN, R. D.; LAZZARA, R. and WOLF, S. (1992)

Heart rate-QT relationships during baroreceptor stimulation with diminished autonomic influence on the ventricles-Ventricular autonomic tone and QT interval.

Integr. Physiol. Behav. Sci., **27** (1), 6-12.

HUANG, S. Y. and PEREZ, J. C. (1982)

A comparative electron microscopic study of myonecrosis induced by *crotalus atrox* (western diamondback rattlesnake) in Gray woodrats and mice.

Toxicon, **20**, 443-449.

HUANG, J. L. and TRUMBLE, W. R. (1991)

Cardiotoxin from cobra venom affects the Ca-Mg-ATPase of cardiac sarcolemmal membrane vesicles.

Toxicon, **29**, 31-41.

HUI, Y. H.; CHANG, C. J.; SMITH, D. and MC LAUGHLIN, J. L. (1990)

Pharmaceutical Research, **7** (4), p. 376.

HUME, J. R. and UEHARA, A. (1986)

Ionic basis of the different action potential configurations of single guinea-pig atrial and ventricular myocytes.

J. Physiol. Lond., **368**, 525-544.

HUXLEY, H. E. and HANSON, J. (1954)

Change in the cross striations of muscle during contraction and their interpretation
Nature, London, **173**, 973-976.

HUXLEY, H. E. and NIEDERGERKE, R. (1954)

Interference microscopy of living muscle fibres.

Nature, London, **173**, 971-973.

IDDON, D.; THEAKSON, R. D. G. and OWNBY, C. L. (1987)

A study of the pathogenesis of local skin necrosis induced by *Naja nigricollis* (spitting cobra) venom using simple histological staining techniques
Toxicon, **25**, 665-672.

IGWEH, A. et ONABANJO, A. (1989)

Annales tropicales de médecine et de parasitologie, **83** (5), p. 527.

JOSEPHSON, R. A.; SILVERMAN, H. S.; LAKATTA, E. G; STERN, M. D. and ZWEIER, J. L. (1991)

Study of the mechanisms of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes.
J. Biol. Chem., **266**, 2354-2361.

KARLSSON, E. (1979)

Chemistry of protein toxins in snake venoms.
Handbook of Experimental Pharmacology
Lee, C.Y. Ed., Berlin, Springer, **52**, p. 159.

KASTURI, S. and VEERABASAPRA GOWDA (1989)

Purification and characterization of a major phospholipase A2 from Russel's viper (*Vipera russelli*) venom.
Toxicon, **27**, 229-237.

KERHARO, J. et ADAM, J. G. (1974)

La pharmacopée sénégalaise traditionnelle, plantes médicinales et toxiques.
Ed. Vigot Frères (Paris), pp. 147-148.

KITCHENS, C. S.; HUNTER, S. and VAN MIEROP, L. H. S. (1987)

Sever myonecrosis in a fatal case of envenimation by the canebrake rattlesnake (*Crotalus horridus atricaudatus*).
Toxicon, **25**, 455-458.

KONE, P. P. (1980)

Études toxicologiques, électrophysiologiques et pharmacologiques du venin de *Naja nigricollis* (Elapidé de Côte d'Ivoire) et d'une substance antivenimeuse de la pharmacopée traditionnelle africaine (extrait de *Securidaca longepedunculata*, Polygalacée)

Thèse de Doctorat ès Sciences, Université d'Abidjan, N° 58, 172 P.

KONE, P. P., AKE ASSI, KAMARA KODEKPE, KONE YEKLI GUE et TOURE GWINWELE (1979)

Quelques plantes médicinales de Côte d'Ivoire utilisées par les guérisseurs ou tradipraticiens

3^e symposium O.U.A./C.S.T.R. sur les plantes médicinales et la Pharmacopée Africaine, Abidjan, AMP ,79 , p 110.

KONE, P. P.; CHIPPAUX, J. P.; AKA, K. J. et TRICOCHE, R. (1977)

Effets d'extraits de venins de serpents sur l'activité électrique et mécanique du muscle squelettique de mammifère

Actes 3^e colloque CAMES, Médecine Traditionnelle et Pharmacopée Africaine, Kigali, Rwanda, pp. 134-137.

KONE, P. P.; CHIPPAUX, J. P. et TRICOCHE, R. (1977)

Étude préliminaire sur la toxicité comparée de quelques extraits de venins de serpents africains.

Actes 3^e colloque CAMES, Médecine Traditionnelle et Pharmacopée Africaine, Kigali, Rwanda, pp. 149-151.

KONE, P. P.; CHIPPAUX, J. P. et TRICOCHE, R. (1979)

Action au niveau de la jonction neuro-musculaire du venin total et de ses composantes, d'un Elapidé de Côte d'Ivoire (*Naja nigricollis*)

Actes 4^e colloque CAMES, Médecine Traditionnelle et Pharmacopée Africaine, Libreville, Gabon, pp. 178-181.

KONE, P. P.; CHIPPAUX, J. P. et TRICOCHÉ, R. (1979)

Mécanisme d'action au niveau de la jonction neuro-musculaire d'une substance antivenimeuse naturelle de la Pharmacopée Traditionnelle Africaine (Extrait de *Securidaca longepedunculata*)

Actes 4^e colloque CAMES, Médecine Traditionnelle et Pharmacopée Africaine, Libreville, Gabon, pp. 182-184.

KONE, P. P.; CHIPPAUX, J. P. et TRICOCHÉ, R. (1979)

Effets "Acetylcholine-like" et "Curare-like" du venin de *Naja nigricollis*.

Actes 4^e colloque CAMES, Médecine Traditionnelle et Pharmacopée Africaine, Libreville, Gabon, pp. 185-188.

KONE, P. P.; CHIPPAUX, J. P.; TRICOCHÉ, R. et COURTOIS, B. (1980)

Étude de quelques extraits de venins de serpents africains : toxicité et effets sur l'activité électrique et mécanique du muscle squelettique.

J. WASA, 25, 93-112.

KONE, P. P.; RAYMOND, G. et TRICOCHÉ, R. (1981)

Effets du venin de *Naja nigricollis* et de l'extrait antivenimeux de *Securidaca longepedunculata* sur l'activité électrique et mécanique de la fibre musculaire squelettique rapide.

J. Physiol. Paris, 38 a.

KONE, P. P.; SIMAGA, D. et ARON, Y. (1986)

Étude pharmacologique des venins et antivenins de Côte d'Ivoire

Actes Premières Journées Scientifiques, Faculté des Sciences et Techniques, Abidjan, P. 65.

KONE, P. P.; TRICOCHÉ, R.; CHIPPAUX, J. P. et COURTOIS, B. (1979)

Étude de quelques extraits de venins de serpents africains : toxicité et effets sur l'activité électrique et mécanique de la préparation Nerf-Muscle et de la fibre musculaire isolée

Actes, 11^e Conférence Biennale, ASOA/WASA, Lomé, Togo, pp. 261-262.

KRAUSE, W. (1863)

Über die endigung der muskelnerven.

Z. F. Rat. Medezin, **18**, 136-160.

LACOUR, J-R. (1996)

Fonction musculaire

in Physiologie humaine

2è édition, Éditions Pradel, Paris, pp. 525-544.

LAMB, G. (1901)

Indian Med. Gaz., **36**, 443.

LAMOUR, Y. (1996)

Neurophysiologie

in Physiologie humaine

2è édition, Éditions Pradel, Paris, pp. 31-118.

LEE, C. Y. (1971)

Mode of action of cobra venom and its purified toxins

in Neuropoisons: Their Patho-physiological Actions, **1**, p. 21

(SIMPSON, L. L., Ed.) New York: Plenum Press.

LEVY, B. et MARTINEAUD, J-P. (1996)

Circulation

in Physiologie humaine

2è édition, Éditions Pradel, Paris, pp. 197-239.

LOMPRE, A. M. ; De La BASTIE, D. et SCHWARTZ, K. (1990)

Réticulum sarcoplasmique: Physiologie, biochimie et biologie moléculaire.

Rech. Hypertrophie Insuff. Card.-B. Swynghedauw, pp. 233-246

MAC EWEN, L. M. (1956)

The effect on the isolated rabbit heart of vagal stimulation and its modification by cocaine hexamethonium or ouabain.

J. Physiol. London, **131**, 678-689.

MACKIE, A. and MISRA, A. L. (1956)

J. chemical investigations of leaves of *Annona senegalensis*

I. Constituents of the leaf wax.

Sci. Food Agr., **7**, p. 203.

MAEDA, N.; TAMIYA, N.; PATTABHIRAMAN, T. R. and RUSSEL, F. E. (1978)

Some chemical properties of the venom of rattlesnake, *Crotalus viridis helleri*.

Toxicon, **16**, 431.

MARTIN, C. J. (1905)

J. Physiol. London, **32**, 207.

MARTONOSI, A. N. (1984)

Mechanism of Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle.

Physiol. Rev., **64**, 1240-1320.

MARSH, N. A.; SMITH, I. C. H. and WHALER, B. C. (1979)

Effects of envenimation on cardiac cell permeability.

J. Physiol., Lond., **291**, 72p.

MARSH, N. A. and WHALER, B. C. (1984)

The Gaboon viper (*Bitis gabonica*): its biology, venom components and toxinology.

Toxicon, **22**, 669.

MASLOKONON, V. (1989)

Application des techniques de Physiologie Animale à l'étude des propriétés pharmacologiques du venin d'un Elapidé de Côte d'Ivoire : *Naja melanoleuca*

Mémoire de DEA de Physiologie Animale; Université d'Abidjan.

MASLOKONON, V. (1993)

Études Toxicologique, Histo-cytologique et Hématologique des venins de serpents de Côte d'Ivoire (*Naja nigricollis*, *Naja melanoleuca*, *Bitis gabonica*) et d'une substance antivenimeuse de la Pharmacopée Traditionnelle Africaine (*securidaca longepedunculata*).

Thèse de Doctorat 3^e cycle de Physiologie Animale, université d'Abidjan, n° 196/93.

MEBS, D. (1968)

Vergleichende Enzymuntersuchungen an Schlangengiften unter besonderer
berücksichtigung ihrer Casein-spalten den Proteasen.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., **349**, 1115.

MEBS, D. (1969)

Über schlangengift-kallifreie: Reinigung und eigenschaften eines kinin-
freisetzenden enzymes aus dem gift der viper *Bitis gabonica*

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., **350**, 1563.

MEBS, D. and SAMEJIMA, Y. (1986)

Isolation and characterization of myotoxic phospholipase A2 from Crotalid venoms.

Toxicon, **24**, 161-168.

MEIER, J. and THEAKSTON, R. D. G. (1986)

Approximative LD50 Determination of snake venoms using eight to ten
experimental animals.

Toxicon, **24**, 395-401.

MEISTER, A. (1956)

"The use of snake venom L-amino acid oxidase for preparation of α -keto acid,"
in E. E. BUCKLEY and N. PORGES, Venoms, American Association of the
Advancement of Science, Washington, D. C.; pp. 295-302.

MINTON, S. A. (1974)

Venom diseases.

Ed. Charles, C. Thomas, Springfield III.

MITCHELL, S. W. (1886)

Researches upon the venom of poisonous serpents.

Smithsonian Institution, Washington, D. C.

MOHAMED, A. H.; DARWISH, M. A. and MANI-AYOBEN (1974)

Studies on Egyptian *Cerastes cerastes* antivenom.

Toxicon, **12**, 599-601.

MOK, J. S. L.; CHANG, P.; LEE, K. H.; KAM, T. S. and GOH, S. H. (1992)

Cardiovascular responses in the normotensive rat produced by intravenous injection of Gambirine isolated from *Uncaria callophylla* Bl. ex Korth.
Journal of Ethnopharmacology, **36**, 219-223.

MOMBOULI, J.-V. and VANHOUTTE, P. M. (1992)

Heterogeneity of Endothelium-Dependent Vasodilator Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Role of Bradykinin Generation During ACE Inhibition.

J. Cardiovasc. Pharmacol., **20** (Suppl. 9), S74-S83.

MORAD, M. and TRAUTWEIN, W. (1968)

The effect of the duration of the action potential on contraction in the mammalian heart muscle.

Pflugers Archiv., **299**, pp. 66-82.

MOUSSATCHE, H. and PERALES, J. (1989)

Factors underlying the natural resistance of animals against snake venoms.

Mem. Inst. OSWALDOCRUZ, Rio de Janeiro, **84**, 391-394.

N'DOKAIN, M. (1987)

Effets comparés des venins de *Bitis gabonica* (Vipéridé) et de *Naja nigricollis* (Elapidé), au niveau toxicologique, électrophysiologique et pharmacologique.

Mémoire de DEA, UNCI, 76p.

NEUMAN, W. P. and HABERMANN, E; (1955)

Biochem. Z., **327**, 170.

NIKAI, T.; MORI, N.; KISHIDA, M.; SUGIHARA, H. and TU, A. T. (1984)

Isolation and biochemical characterization of hemorrhagic toxin f from the venom of *crotalus atrox* (western diamondback rattlesnake).

Arch. Biochem. Biophys., **231**, 309-319.

NOZAI, J. P. (1993)

Le serpent vénimeux

Developpement et Santé: Médecine, **104**, 4-8.

OFFOUMOU, A. M. (1980)

Interactions chloroquine-diazépam sur les propriétés électriques et mécaniques du myomètre. Mode d'action des substances spasmogènes naturelles de la pharmacopée africaine.(extraits d'*Alchornea cordifolia* et *Solanum rugosum*).

Thèse Doctorat ès-sciences.-Univ. Abidjan n°56, 175 pages.

OLIVIER-BEVER, B. (1986)

Medicinal plants in tropical West Africa

Cambridge University Press - Londres, p. 182.

OMS (1981)

Progress in the characterization of venom and standardization of antivenoms.

WHO Offset Publ., Geneva, n° 58, 44 p.

OWNBY, C. L. and COLBERG, T. R. (1987)

Characterization of the biological and immunological proprieties of fractions of prairie rattlesnake, *Crotalus viridis viridis*, venom.

Toxicon, **25**, 1329-1342.

PAILLARD, M. (1991)

Rein et milieu interieur

in Physiologie humaine

Éditions Pradel, Paris, 191-254.

PETZOLD, H. G. (1974)

Famille des Vipéridés

in Le monde animal

Editions STAUFFACHER, S. A. Zurich, tome VI.

POTREAU, D. and RAYMOND, G. (1980)

Calcium-dependant electrical activity and contraction of voltage-clamped frog muscle fibers.

J. Physiol., **307**, 9-22.

QUEIROZ, L. S.; NETO, H. S.; RODRIQUES-SIMIONI, L. and PRADO-FRANCESCHI, J. (1984 A)

Muscle necrosis and regeneration after envenimation by *Bothrops jararacussu* snake venom

Toxicon, **22**, 339-346.

RAYMOND, G. and POTREAU, D. (1980)

A sodium-induced calcium-release mechanism on the frog muscle fibers; its possible role in the ECC mechanism.

Adv. Physiol. Sci., **5**, 411-415.

REEVES, J. P. and SUTKO, J. L. (1979)

Sodium-calcium ion exchange in cardiac membrane vesicles.

Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A., **76**, 590-594.

REEVES, J. P. and SUTKO, J. L. (1980)

Sodium-calcium exchange activity generates a current in cardiac membrane vesicles.

Science, **208**, 1461-1465.

REEVES, J. P.; TRUMBLE, W. R.; SUTKO, J. L.; KADOMA, M. and FROEHLICH, J. (1981)

Calcium transport mechanisms in cardiac sarcolemmal vesicles. in Calcium and Phosphate transport across biomembranes, pp. 15-19 BONNER, R. and PETERLIK, M., Ed. New York, Academic Press.

RINGER, S. (1883)

A further contribution regarding the influence of different constituents of blood on the contraction of heart.

In Thèse troisième cycle , Mirelle MASSON, 1972, Poitiers.

RUBIO, R. and SPERELAKIS, N. C. (1972)

Penetration of horseradish peroxidase in to the terminal cisterna of the frog skeletal muscle and blockade of caffeine contracture by Ca^{2+} depletion.
Histochemie, **124**, 57-71.

RUCKEBUSCH, Y. (1981)

Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutique
2è édition, éditions Maloine S.A., Paris, 611p.

RULLIÈRE, R., (1979)

ABC d'électrocardiographie
Edition Masson, Paris, NY, Barcelone, Milan.

SAKAI, KURIHARA and YOSKIOKA (1974)

Action of manganese ions on excitation-contraction coupling of frog skeletal muscle fibers.
Jap. J. Physiol. **24**, 513-530.

SAKAR, N. K. and MAÏTRA, S. R. (1950)

Am. J. Physiol., **163**, 208.

SAMSON, W. (1973)

Physiologie appliquée à la Médecine
Flammarion, Médecine-Sciences, 606 p.

SCHAUMANN, O. (1956)

Behringwerk-mitt (Marburg) Spec. appl., Die europäischen und mediterranen Ottern and Ihre Gifte, p. 110.

SCHNEIDER, M. F. and CHANDLER, W. K. (1973)

Voltage dependent charge movement in skeletal muscle: a possible step in excitation-contraction coupling.
Nature, **242**, 242-246.

SCHNEIDER, F.; GEROLD, M. and BERNAUER, K. (1973)

Helv. Chim. Acta, **56**, 759.

SCHOLZ, H. (1984)

Inotropic drugs and their mechanisms of action.

J. Am. Coll. Cardiol., **4**, 389-397.

SCHORDERET, M. et MAIRE, J. Cl. (1989)

Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.

Ed. FRISON-ROCHE ; PARIS, 918 p.

SCHWARTZ, J. (1989)

Sympathomimétiques

in Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.

Ed. FRISON-ROCHE ; PARIS, pp. 49-59.

SCHWARTZ, J. (1989)

Sympatholytiques

in Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.

Ed. FRISON-ROCHE ; PARIS, pp. 61-67.

SEROUSSI, S.; LEVY, B. et MARTINEAUD, J. P. (1991)

Circulation

in Physiologie Humaine

Editions Pradel, pp. 97-141.

SHEPPARD, H. and BRUCHARDT, C. R. (1978)

Biochem. Pharmacol - **27**, p. 1113.

SHERRINGTON (1897)

in P. LAGET (1977)

Relations synaptiques et non synaptiques entre les éléments nerveux.

Ed. MASSON, Paris.

SIEGEL, H.; KINZL, L. and RACHE, H. (1980)

ZUR Therapie Exotischer Giftschlangenbisse.

Intensivmed, **17**, 298-301.

SPERELAKIS, N ; XIONG, Z ; HADDAD, G. and MASUDA, H. (1994)

Regulation of slow calcium channels of myocardial cells and vascular smooth muscle cells by cyclic nucléotides and phosphorylation.

Mol. cell. Biochem., **140** (2), 103-117

STEFANI, E. and CHIARANDINI, D. J. (1973)

Skeletal muscle: Dependence of potassium contractures on extracellular calcium.

Pflügers Arch. Ges. Physiol., **343**, 143-150.

STRINGER, J. M.; KAINER, R. A. and TU, A. T. (1971)

Ultrastructural study of myonecrosis induced by cobra venom in mice

Tox. Appl. Pharmacol., **18**, 442-450

STRYDOM, D. J.; JOUBERT, J. F. and HOWARD, L. N. (1986)

Chemical studies on protease A of *Bitis arietans* (Puff Ader) venom.

Toxicon, **24** (3), 247-257.

SUN, J. J. and WALKER, M. J. A. (1986)

Actions of carditoxins from the southern Chinese cobra (*Naja naja atra*) on rat cardiac tissue.

Toxicon, **24**, 233-245.

SWYNGHEDAUW, B. et CARRÉ, F. (1996)

Coeur

in Physiologie humaine

2è édition, Éditions Pradel, Paris, pp. 165-196.

TAMIYA, N.; MAEDA, N. and COGGER, H. G. (1983)

Neurotoxins from the venoms of sea snakes *hydrophis ornatus* and *hydrophis lapemoides*.

Biochem. J., **213**, 31.

TAN, N. H. and GNANAJOTHY, P. (1990)

A comparative study of the biological properties of Australian elapid venoms.
Comp. Biochem. Physiol., **97C** (1), 99-106.

TRAORE, A. (1987)

Contribution à l'étude des propriétés cardiovasculaires de l'extrait aqueux de
Jatropha gossypifolia Linn. (Euphorbiaceae).

Thèse de Doctorat 3^{ème} cycle, Université de Cocody-Abidjan, n°244/96, 120 p.

TRAORE, F. (1983)

Rapport de stage de DEA, Biologie cellulaire et moléculaire.

Université de Poitiers, U. E. R. Sciences fondamentales et Appliquées, 49 P.

TRAORE, F. (1987)

La composante lente du courant potassique sortant du muscle squelettique de
grenouille. Sa dépendance vis à vis du calcium intracellulaire.

Thèse de Doctorat, Université de Poitiers, U. E. R. Sciences fondamentales et
Appliquées, n° 55, 156 p.

TRUMBLE, W. R.; REEVES, J. P. and SUTKO, J. L. (1979)

ATP-dependent calcium transport in sarcolemmal vesicles.

The Physiologist, **22**, 125.

TRUMBLE, W. R.; SUTKO, J. L. and REEVES, J. P. (1980)

ATP-dependent calcium transport in cardiac sarcolemmal membrane vesicles.

Life sciences, **27**, 207-214.

TRUMBLE, W. R.; SUTKO, J. L. and REEVES, J. P. (1981)

Cardiac sarcolemmal and sarcoplasmic reticulum membrane vesicles exhibit
(Ca-Mg)-ATPase substrate specificities.

J. Biol. Chem., **256**, 7101-7104.

TU, A. T. (1977)

Proteolytic enzymes

in Venoms: Chemistry and molecular biology, p. 104

New York, JOHN WILEY and Sons.

TU, A. T. (1991)

Reptiles and Amphibian venoms
in Handbook of natural Toxins, vol. 5
A. T. TU Ed., M. DEKKER, Inc.

VANDER, A. J.; SHERMAN, J. H. et LUCIANO, D. S. (1977)

Physiologie Humaine
Editions MC GRAW-HILL, 608 p.

WANG, H-X.; LAU, S-Y.; HUANG, S-J.; KWAN, C-Y. and WONG, T-M. (1997)

Cobra venom cardiotoxin induces perturbations of cytosolic calcium homeostasis
and hypercontracture in adult rat ventricular myocytes.
J. Mol. Cell Cardiol., **29**, 2759-2770.

WHALER, B. C. (1972)

Gaboon viper venom and its effect.
J. Physiol., Lond., **222**, 61.

WHALER, B. C. (1975)

Cardiovascular and respiratory effects on Gaboon viper venom.
Gen. Pharmac., **6**, 35.

YASSINE, J. (1986)

Rapport entre quelques facteurs du milieu et des propriétés pharmacologiques
des venins de serpent (*Naja nigricollis* de forêt et de savane).
DEA Ecologie Tropicale (Option Physiologie Animale), FAST, UNCI.

YEI-FEN-LIN ; KUEI-HSIANG and LU-SHENG-TEH (1979)

Yao Hsuch. Isa. Chih. **31**, 28.

**ZAKI, O. A.; HANNA, M. M.; BESKHAROUN, M. A.; KAJUBI, S. and
PETROVIT, D. (1976)**

Circulatory effect of *Bitis gabonica* venom.
A'in Shams med. J., **27**, 135.

ZBINDEN, G. and FLURY-ROVERSI, M. (1981)

Significance of the DL_{50} test for the toxicological evaluation of chemical substances.

Arch. Tox., 44, 77.

ZELLER, E. A. (1944)

Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 2, 33C.



ANNEXES

ANNEXE I: USAGES MEDICAUX TRADITIONNELS DE A.S. DANS LES CAS D'INTOXICATION ET D'ENVENIMATION

Antidote général	A.s. est utilisée pour empoisonner les flèches au GHANA (ABBIW); les racines ont la même réputation au NIGERIA (BURKILL).
Morsure de serpent	<p>Plusieurs recettes sont proposées au BENIN soit à titre préventif, soit à titre curatif.</p> <p>a- Ainsi, les racines fraîches de A.s. sont pilées et les feuilles utilisées pour faire une décoction. Le corps est aspergé avec le décocté et un verre à liqueur est bu matin et soir.</p> <p>La racine pilée est appliquée sur la morsure.</p> <p>b- Les racines d'A.s. et celles de <i>Cymbopogon citratus</i> et les feuilles et racines de <i>Securidaca longepedunculata</i> sont pulvérisées et calcinées.</p> <p>Par ailleurs, les feuilles d'A.s. servent à préparer un décocté aqueux.</p> <p>A titre curatif chez un adulte, on prend une pincée de poudre pour préparer la sauce et on asperge le corps avec le décocté; Ou encore on scarifie la blessure et on applique la racine d'A.s. avec un bandage.</p> <p>A titre préventif, on utilise la racine comme cure-dent.</p> <p>c- Dans un premier temps, écraser la racine fraîche et la triturer dans une quantité suffisante d'eau. Filtrer, puis avaler une cuillerée à café par jour pendant sept jours. Après le septième jour, ramollir les feuilles sur les cendres chaudes et les passer sur la zone de morsure. Les "dents" de morsure sortent.</p> <p>d- Une décoction de feuilles des plantes suivantes est préparée: <i>Trichilia emetica</i>, A.s., <i>Pavetta crassijes</i>, <i>Khaya senegalensis</i>, <i>Daniellia oliveri</i>.</p> <p>Parallèlement les racines de ces plantes sont calcinées. Boire à volonté le décocté. Consommer une pincée de poudre.</p>

e- Pulvériser les écorces de racines de *Stereospermum kunthianum* associées à celles d'A.s. et de *Trichillia emetica*. Mettre deux cuillerées à café de poudre dans de l'eau tiède et boire trois fois par jour.

Faire une pâte avec la poudre et de l'eau et l'appliquer sur la plaie.

f- Avec des racines de *Trichillia emetica*, A.s., *Entada africana*, *Lepidagathis anobrya*, *Piliostigma thonningii* et *Pavetta crassijes*, faire une décoction.

Boire et se laver avec le décocté.

On peut calciner les racines des plantes déjà citées associées à une tête de vipère qu'on consomme en urgence.

Au TOGO, la pâte d'un mélange d'écorce de racine d'A.s., de *Securidaca longepedunculata*, de *trichillia roka* et de *Xylophia aethiopica* est indiquée dans les morsures de serpent.

On utilise également la décoction de feuilles d'A.s. en mélange avec celles de *Dichostachys glomerata*.

La poudre calcinée de racine d'A.s. est aussi utilisée en scarification contre les morsures de serpent (TOGO).

A.s. est aussi réputée contre les morsures de serpents au GHANA (ABBIW) et au NIGERIA (BURKILL).

Piqûre de scorpion

Pour se protéger des piqûres de scorpion, on préconise, au BENIN, de triturer les jeunes feuilles et d'en frotter le suc sur les membres (pieds et les mains).

On peut également consommer quelques jeunes feuilles.

Après la piqûre, on écrase les feuilles assez tendres pour application de la pâte sur la piqûre. On pratique des applications locales et on fait des pansements avec ou sans scarification préalable jusqu'à la guérison. On peut aussi consommer quelques jeunes feuilles.

ANNEXE II: AUTRES USAGES MEDICAUX TRADITIONNELS DE A.s.

ANNEXE II: AUTRES USAGES MEDICAUX TRADITIONNELS DE A.s.		
APPAREIL DIGESTIF		Au BENIN, on prépare de la bouillie de maïs ou de mil avec le décocté d'une botte de racine raclée de A.s.
	Constipation	Au BENIN, on recommande de boire un verre à bière du décocté sucré de tiges feuillées de A.s. Au GHANA, A.s. est utilisé comme stomachique amer dans les cas de constipation.
		Colique
	Douleurs abdominales	Au BENIN, les racines fraîches découpées servent à préparer un décocté aqueux. Ce dernier est utilisé pour préparer le repas du malade.
	Hernie	Les grosses racines de A.s. sont appliquées sous forme de pâte dans le cas d'hernie au GHANA (ABBIW).
APPAREIL GENITAL FEMININ GYNECOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE	Dysménorrhée	Au BENIN, les tiges feuillées seules de A.s. servent en cas de dysménorrhée. Mais aussi les feuilles de A.s. associées aux tiges feuillées, lavées, de <i>Stylosanthes erecta</i> entrent dans la préparation d'une décoction aqueuse. Le décocté est employé pour préparer une bouillie que la malade boit à volonté. Au TOGO, cette même plante est réputée active dans les dysménorrhées.
	Métrorragie	Au BENIN, le décocté de tige feuillée d'A.s. sert à préparer la bouillie quotidienne à boire à jeun pendant 7 jours (ADJANOHOUN).

APPAREIL GENITAL FEMININ GYNECOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE	Stérilités primaires et secondaires	<p>Tous les 2 jours, on prépare la sauce avec les racines réduites en poudre. le traitement se poursuit pendant 9 jours (BENIN, ADJANOHOON).</p> <p>Les peuls considèrent également la poudre d'écorce comme un médicament de choix chez la femme pour combattre la stérilité (KERHARO).</p>
	Accouchement (Dystocie)	<p>Les feuilles d'A.s., imprégnées de beurre de karité avant la récolte, sont ensuite triturées et transformées en boulettes d'environ 5 g. On délaye une boulette dans l'eau et l'on donne à boire à la patiente (BENIN).</p> <p>Les feuilles sont considérées comme utiles pour aider les femmes lors de l'accouchement (NIGERIA).</p>
	Menace d'avortement	<p>Au TOGO, A.s. est utilisé dans les menaces d'avortement.</p>
APPAREIL GENITAL ET URINAIRE DE L'HOMME	Oligospermie	<p>Au BENIN, en cas d'oligospermie, piler, sécher et réduire en poudre les feuilles d'A.s. Ajouter du sucre à volonté. Boire une cuillerée à soupe dans de la bouillie 1 à 3 fois par jour.</p>

APPAREIL GENTAL ET URINAIRE DE L'HOMME	Blennorragie	<p>La décoction de feuilles d'A.s. avec de l'eau de fermentation de la farine de maïs est utilisée à raison de 3 verres à bière par jour au BENIN.</p> <p>Une autre recette béninoise préconise de triturer une botte de feuilles de <i>Terminalia laxiflora</i> avec une botte de feuilles de A.s. Le filtrat obtenu est additionné avec de la poudre d'une graine de <i>Voandzeia subterranea</i>. Boire un verre à bière de ce mélange 3 fois par jour.</p> <p>Au NIGERIA, les feuilles de <i>Byrsocarpus coccineus</i> et celles de A.s. sont broyées en présence d'eau. après décantation, le liquide est bu.</p> <p>Au SENEGAL, les racines sont réputées actives contre la blennorragie.</p>
	Impuissance sexuelle	<p>Au TOGO, le macéré aqueux de feuilles est utilisé dans l'impuissance sexuelle.</p>
APPAREIL LOCOMOTEUR	Rhumatismes	<p>Au SENEGAL, les feuilles et les racines étant réputées fébrifuges sédatives, anti-infectieuses, décontracturantes, diurétiques, elles sont recommandées dans le traitement des rhumatismes.</p>
	Courbatures	<p>Au BENIN, en cas de courbatures, il est recommandé de boire, matin et soir, un verre de décocté aqueux de tige feuillée de la plante.</p>
NEZ - BOUCHE	Maux de dents	<p>Au GHANA, les infusions d'écorce, en bains de bouche, sont réputées soulager les maux de dents (BURKILL, ABBIW).</p>

GORGE - OREILLE	Otites sèches	<p>Au BENIN, on installe dans chaque oreille trois fois par jour à l'aide d'une feuille de la plante, deux gouttes de suc des écorces fraîches d'A.s. associées à quelques graines d'<i>Aframomum meleguetta</i>.</p> <p>Effets secondaires: douleurs fugaces.</p>
OEIL	Conjonctivite	<p>Au SENEGAL, A.s. est réputé active dans les maladies oculaires (KERHARO).</p>
		<p>En CENTRAFRIQUE, pour soigner la conjonctivite, l'extrait obtenu en pilant les feuilles est installé dans l'oeil.</p>
PEAU	Absès	<p>A.s. est réputé posséder des propriétés cicatrisantes, antiseptiques, anti-infectieuses, d'où son emploi dans les dermatoses et les ulcères (SENEGAL).</p>
		<p>Au BENIN, on utilise, en cas d'abcès, soit les racines, soit les feuilles. Les racines débarrassées de leurs écorces, associées aux fruits de <i>Xylopia aethiopica</i> servent à préparer un décocté aqueux. Un verre à bière est bu deux fois par jour pendant cinq jours.</p> <p>Une poignée de jeunes feuilles sont triturées avec 5 à 10 g de potasse. Les boulettes obtenues avec ce mélange sont mises à sécher. Au moment de l'emploi, une boulette est mouillée avec de l'eau et appliquée sur l'abcès.</p>

PEAU	<p>Lèpre</p>	<p>Pour soigner la lèpre, faire un décocté avec l'écorce du tronc de <i>Combretum lamprocarpum</i> et les racines d'A.s.. Boire 125 à 150 ml, 3 fois par jour et se laver avec le décocté 1 fois par jour (BENIN).</p> <p>Le macéré d'écorce est aussi utilisé dans le cas de lèpre au SENEGAL (BURKILL).</p> <p>Au GHANA, on utilise en boisson ou en bain des mélanges d'A.s., de <i>microglossa pyrifolia</i>, de décoction de tige feuillée de <i>Diospyros monbuttensis</i> et celle de <i>Cassia occidentalis</i> et <i>lippia multiflora</i> (ABBIW).</p>
	<p>Panaris</p>	<p>Au GHANA, on applique sur le panaris une pâte faite à partir des grosses racines de A.s. (ABBIW).</p>
	<p>Plaies</p>	<p>Pour soigner les plaies, au BENIN, on pulvérise les écorces séchées des racines de A.s.. Puis on applique la poudre localement.</p> <p>De même, en CENTRAFRIQUE, on fait sécher des écorces de tiges, de racines et les feuilles jaunes. Après pulvérisation, le mélange obtenu sert à couvrir les plaies.</p>
<p>APPAREIL RESPIRATOIRE</p>		<p>Au SENEGAL, la réputation d'A.s. comme cicatrisant, antiseptique, anti-infectieux fait utiliser cette plante dans les maladies respiratoires, du coryza à la pneumonie.</p> <p>En outre, elle est réputée fébrifuge, antitussive et sédative des affections respiratoires.</p>

<p style="text-align: center;">APPAREIL RESPIRATOIRE</p>	<p>Point de côté Névralgies intercostales</p>	<p>Au BENIN, on réduit en poudre la racine de cette espèce, trois fruits de <i>Capsicum frutescens</i> et des fruits d'<i>Aframomum meleguetta</i>. On procède à la scarification au niveau des côtés douloureux et on applique la préparation.</p>
	<p>Antitussif</p>	<p>La plante est signalée comme antitussive au SENEGAL (KERHARO) et au GHANA (ABBIW).</p>
<p>SYSTEME NERVEUX</p>	<p>Convulsions</p>	<p>Au BENIN, plusieurs recettes sont utilisées:</p> <p>a- On fait un décocté aqueux de feuilles de A.s. et on écrase les racines séchées de Mounoussi. On fait un bain avec le décocté et des fumigations avec la poudre.</p> <p>b- On fait un décocté de la tige feuillée en association ou non avec les racines de A.s. On boit le liquide à volonté.</p> <p>Observation: rejeter la salive.</p> <p>c- On fait un décocté de tiges feuillées associées aux feuilles de <i>Trichilia emetica</i>. Par ailleurs, on pile des tiges feuillées avec les graines de coton pour obtenir une poudre. Boire une cuillerée à café, 4 fois (adulte) et 2 fois (enfant) par jour, de décocté. Faire un bain avec le décocté, employer la poudre en fumigation après le bain.</p>

SYSTEME NERVEUX	Convulsions infantiles	Faire boire à l'enfant 1/2 verre à bière de décocté de tiges feuillées, trois fois par jour (BENIN). Piler l'écorce de racine de <i>A.s.</i> et les racine de <i>Boerhavia diffusa</i> et une partie de lapin. Sécher et réduire en poudre. Faire inhaler la fumée de la poudre placée sur la braise et faire prendre un bain à l'enfant avec le décocté préparé (BENIN).
	Epilepsie	<i>A.s.</i> est réputé contre l'épilepsie au GHANA (ABBIW). Au BENIN, on fait boire par jour à l'adulte un verre bambou de décocté aqueux fait avec 500 g de feuilles et, à l'enfant un verre à liqueur du même décocté. En même temps, faire des bains avec le décocté fait avec 400 g de racines.
	Folie troubles psychiques	Prendre un bain matin et soir pendant deux mois avec un décocté aqueux de feuilles associées à celles de <i>Diospyros mespiliformis</i> (BENIN). Observation : La préparation est renouvelée après 7 jours.
	Insomnie	En cas d'insomnie, faire une décoction aqueuse de la partie aérienne fraîche de la plante. Boire plusieurs fois par jour cette préparation et utiliser le reste du décocté à l'eau de bain du malade (BENIN).
PATHOLOGIE PÉDIATRIQUE	Ictère du nouveau-né	<i>A.s.</i> est réputé efficace dans le traitement de l'ictère néonatal, au TOGO
	Rachitisme	<i>A.s.</i> subsp. <i>onlotricha</i> est signalé comme utilisé en cas de rachitisme (ABBIW).

<p>SYMPTÔMES PARTICULIERS</p>	<p>Ascite</p>	<p>Au BENIN, deux grosses poignées de feuilles additionnées de deux bulbes d'<i>Allium cepa</i> servent à préparer un décocté aqueux. 100 ml environ de ce décocté est mélangé à la bouillie, trois fois par jour.</p> <p>Au cours de la médication, il est recommandé de s'abstenir de consommer du beurre de karité et du poulet.</p> <p>Un effet diurétique et laxatif est noté dès la prise du médicament.</p>
<p>SYMPTÔMES PARTICULIERS</p>	<p>Asthénie</p>	<p>La décoction de feuilles d'A.s. est donnée en bain et en boisson, au malade deux fois par jour(BENIN).</p> <p>Un verre à bière de la décoction préparée à partir des quantités égales de feuilles de <i>Baphia intida</i> et d'A.s. est pris deux fois par jour au BENIN.</p> <p>A.s. est signalée réputée active au TOGO. Chez les MALINKES, la décoction de feuilles utilisée en bain ou absorbée par voie buccale est considérée comme un puissant reconstituant (COTE D'IVOIRE).</p>

Céphalées	<p>Les céphalées sont traitées au BENIN à l'aide d'une décoction de quatre pieds de <i>Stylosanthes erecta</i> avec 20 g de beurre de karité et une demie poignée de feuilles de A.s. Le malade boit 2 verres à liqueur 3 à 4 fois par jour jusqu'à guérison.</p> <p>En cas de céphalées rebelles, on utilise une décoction de feuilles de A.s. associées aux tiges feuillées de batoko (<i>Ximenea americana</i>). Les hommes boivent la valeur de trois poignées de décocté dans la paume de la main avant de prendre le bain, alors que les femmes en boivent quatre.</p>
Fièvre	<p>Au SENEGAL, la plante est réputée fébrifuge (KERHARO).</p> <p>Au NIGERIA, on recommande de boire 3 fois par jour le liquide obtenu par broyage des feuilles de <i>Byrsocarpus coccineus</i> et celles de A.s..</p>
Ictère	<p>On conseille de prendre en boisson la décoction des racines de la plante pour soigner l'ictère (CENTRAFRIQUE);</p>

<p>SYMPTÔMES PARTICULIERS</p>	<p>Oedèmes</p>	<p>Deux grosses poignées de feuilles de <i>A.s.</i> sont additionnées de deux bulbes d'<i>Allium cepa</i> servent à préparer une décoction à prendre avec la bouillie trois fois par jour la même posologie est appliquée pour les adultes ou pour les enfants. On note un effet diurétique et un effet laxatif.</p> <p>Recommandation : Ne pas consommer de beurre de karité ni de poulet pendant la durée du traitement (BENIN).</p> <p>Une autre recette béninoise indique de préparer une macération de la plante entière d'<i>A.s.</i> en association avec la racine de <i>Parkia biglobosa</i> et <i>Ampelocissus bombycina</i>. Cette macération est bue à volonté jusqu'à guérison complète.</p>
<p>PARASITOSES NON DIGESTIVES</p>		<p>Au GHANA, <i>A.s.</i> est réputée active contre le trypanosome, le ver de Guinée et la bilharziose (ABBIW).</p> <p>Alors qu'au SENEGAL on reconnaît plutôt une activité anti paludéenne (KERHARO).</p> <p>Enfin en CENTRAFRIQUE, les écorces de racines sont employées pour tuer les pous. Pour cela, sécher les écorces et les pulvériser. La poudre obtenue est mélangée à l'huile, puis chauffée. Le produit est appliqué dans le cuir chevelu en ayant soin de protéger les yeux.</p>
<p>EFFET HEMOSTATIQUE</p>		<p>Au BENIN, les racines d'<i>A.s.</i> sont coupées longitudinalement et appliquées sur la blessure.</p>

<p>INDICATION MEDICOMAGIQUE</p>	<p>La plante est réputée magique au SENEGAL (KERHARO). En ensorcellement, les feuilles d'A.s. entrent dans la confection de charmes au NIGERIA.</p>
-------------------------------------	---

Vu et approuvé
Abidjan le 15 Février 1999
Le Directeur de l'UFR Biosciences



Prof. Y. TANO

Vu et permis d'imprimer
Abidjan le 15 Février 1999
Le Président de l'Université de Cocody



Prof. HAUHOUOT Asseypo