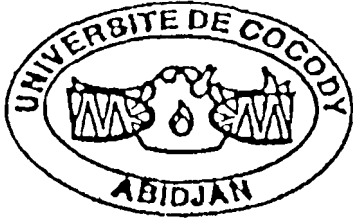


RÉPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR, DE LA
RECHERCHE ET DE L'INNOVATION TECHNOLOGIQUE



ANNÉE: 1996-1997
N° d'ordre: 244/96

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE
ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

THÈSE

Présentée pour obtenir le titre de:

DOCTEUR 3^{ème} CYCLE

Spécialité: Physiologie Animale

Par

TRAORÉ Aristide

Thème:

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
PROPRIÉTÉS CARDIOVASCULAIRES
DE L'EXTRAIT AQUEUX DE
Jatropha gossypifolia Linn.
(EUPHORBIACEAE)**

Soutenue à Abidjan le 18 Juillet 1997 devant le jury composé de:

Président: M. SERI Bialli Victor; Professeur à l'Université de Cocody
Examinateurs: MM. AKA Kadjo justin; Maître de Conférences à l'Université de Cocody
EHILE Ehouan Etienne; Professeur à l'Université d'Abobo-Adjamé
KONE Pénahouré Pascal; Maître de Conférences à l'Université de Cocody
OFOUMOU Ailé Michel; Professeur à l'Université de Cocody

DEDICACE

Je dédie ce mémoire:

A mon père et à ma mère pour tous les sacrifices consentis pour ma formation. Votre soutien m'a permis d'aboutir à l'élaboration de ce travail. Puissiez vous trouver en ce travail l'expression de ma profonde affection filiale.

A mes frères et soeurs. Votre soutien et vos encouragements ne m'ont jamais fait défaut. Je pense particulièrement à mes frères aînés Corneille et Edmond et à ma soeur aînée Lucie. Vous vous êtes toujours souciés de près de mes études. Ce travail est aussi le vôtre. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon attachement à notre solidarité fraternelle.

A René, Héléne et Flore Alice que je ne saurai jamais remercier assez. Les mots me manqueraient certainement pour exprimer ce que je vous dois. Je vous dis simplement merci de tout coeur pour cette marque d'attention à mon endroit.

A la mémoire de celui qui a guidé mes premiers pas sur la voie de la recherche; feu le professeur Oumarou Clément OUEDRAOGO. Repose en paix chère maître.

Au peuple du BURKINA FASO. Merci pour tous les sacrifices consentis pour ma formation.

Au peuple de CÔTE d'IVOIRE. Merci pour ton hospitalité

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma gratitude :

Au Professeur AKA KADJO Justin; Directeur du laboratoire de Physiologie Animale et de Psychophysiologie. Après m'avoir accueilli dans le laboratoire qu'il dirige avec compétence, il a toujours bien voulu consacrer une partie de son temps, malgré ses multiples occupations, pour apporter son soutien scientifique constant au déroulement du travail et à la finition de ce document. Il me fait une fois de plus, un grand honneur en acceptant de participer au jury de cette thèse. Qu'il trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance pour sa disponibilité permanente et de mon profond respect.

Au Professeur SERI BIALLI Victor, Vice-Président de l'Université de Cocody. Après avoir bénéficié de ses enseignements dans le cadre du DEA, il n'a pas ménagé ses efforts pour me prodiguer des conseils et m'encourager surtout, à des moments difficiles, à persévérer. Il me fait un grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je me fais le plaisir de le remercier de tout coeur et lui exprimer, ainsi qu'à son épouse toute ma gratitude.

Au Professeur OFFOUMOU ATTE Michel qui a assuré, avec beaucoup d'attention l'encadrement scientifique de ce mémoire. Il est pour moi, non seulement un directeur scientifique mais également un maître me prodiguant de sages conseils et essayant toujours, dans la mesure de ses possibilités, à trouver des solutions aux difficultés de tous ordres qui ont été miennes tout au long de la réalisation de ce travail. Son souci permanent du travail bien fait et ses qualités humaines font de lui un modèle. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon souhait de bénéficier encore longtemps de ses conseils et ses connaissances scientifiques étendues.

Au Professeur EHILE EHOUAN Etienne, directeur du Centre Universitaire de Daloa. Malgré son emploi du temps très chargé, il a bien voulu juger ce travail. Toutes ses marques d'attention à mon endroit depuis mon arrivée au laboratoire ainsi que les discussions que nous avons souvent eues sont la preuve qu'il a toujours accordé une importance particulière à ma formation et à ce mémoire. Sa compétence et son goût du travail bien fait font de lui un maître auprès de qui l'on est toujours honoré d'apprendre. C'est un grand honneur pour moi qu'il ait accepté de participer au jury de cette thèse. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon admiration.

Au Professeur KONE PENAHOURE Pascal. En acceptant de juger ce travail, il me fait honneur. J'ai pu bénéficié de ses conseils lors de nos multiples rencontres. Je voudrais lui renouveler ici ma sincère admiration.

Au Professeur SAWADOGO Laya Lambert, Directeur du laboratoire de Physiologie Animale et Doyen de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université de OUAGADOUGOU. C'est avec disponibilité qu'il a suivi l'évolution de ma formation. Ses appréciations et ses conseils, ont été d'un apport déterminant dans la réalisation de ce travail. Je lui dis merci de tout coeur de sa disponibilité.

Mes remerciements vont également :

Au Professeur GUEDE-GUINA Frédéric et son équipe qui m'ont permis de réaliser l'extraction des produits dans leur laboratoire. Merci sincèrement.

A tous mes enseignants et à mes aînés de la Faculté des Sciences et Techniques de OUAGADOUGOU qui, à quelque niveau que ce soit ont été à la base de ma formation. En particulier, j'exprime ma gratitude au Professeur SAWADOGO N. Alain du Département de Géologie et à Messieurs BELEMTOUGRI Raymond et OUEDRAOGO Youssoufou, enseignants au laboratoire de Physiologie Animale.

Aux enseignants du Département qui, à des niveaux divers, ont contribué à l'aboutissement de ce travail. Je pense en particulier au Professeur TANO YAO Serges, directeur de Département de Biologie et de Physiologie Animales, au Professeur BENIE Tanon, aux Docteurs AMOIAKON, K.; BA, A; CAMARA, P.A.; COULIBALY-KATI, S.; GLIN, L.; KOUA, H.; KOUAME, K.G.; N'DOUBA, V.; NOBOU, F.; TAKO, N.A.; TRAORE, F.. Merci de vos conseils et de vos encouragements.

Aux Professeurs LOROUGNON-GUEDE J. du Département de Biologie Végétale et de Botanique et AKE ASSI L. du Centre National Floristique d'Abidjan qui m'ont aidé à déterminer l'espèce végétale utilisée dans notre étude et fourni de la documentation y afférent. Toute ma reconnaissance.

Au Docteur DAH KOUHETE, P. et sa famille pour leur soutien et leur amitié.

Aux Personnels Techniques des Départements de Biologie et Physiologie Animales et de Chimie dont le soutien a été déterminant dans la réalisation des expérimentations dont les résultats sont rapportés dans ce mémoire. Je voudrais citer ici KOUAKOU Edouard; GNENEGBE G. Gutemberg; OULAÏ B. Jean; AKRE Raphaël et ZRA BI Agostino. Merci à Mmes AKE Juliette et BOGUIE Delphine; secrétaires du Département.

Mes remerciements s'adressent aussi à tous mes collègues du Collège Soma Samaké. Je remercie particulièrement son Directeur des Etudes, Monsieur AKA Malan et son Censeur, Monsieur DIAKITE Mountaga pour leur compréhension lorsque les exigences de mon travail la leur sollicitaient.

Aux étudiants Burkinabè d'Abidjan avec qui j'ai passé cette partie de ma vie estudiantine, avec souvent ses heurts mais aussi ses joies. Je pense en particulier à BARRY Hassan Aziz; DIABY Ibrahim; KABORE M'Bi; KAFANDO Pétronille; KAMBOU Félicité; NEZIEN Désiré; OUATTARA Frédéric et OUEDRAOGO Ibrahim Raoua. Je vous souhaite bon courage.

A mes amis(es) de OUAGADOUGOU: KYELEM Mathias, COULIBALY Daouda, OUEDRAOGO Dédé Ibrahim, ROUAMBA Edwige et d'ABIDJAN: COULIBALY Arsène Kidou; EDIEMOU N'Da Christophe; GAULLYS Pascaline; GOI BI IRIE Jérôme;

ZOROME Fanta pour leur amitié et leur soutien.

A mes collègues du laboratoire de Physiologie Animale dont la collaboration et la solidarité à tout instant ont facilité la réalisation de ce travail. Les difficultés surmontées ensemble constituent des motifs d'encouragement. Je voudrais citer les Docteurs ABO K. Jean-Claude; AG-ARYA Moussa; YAO DATTE Jacques, mais également ADOU Kobenan Fiéni Jean-Baptiste; Mmes ATTA et KOUAKOU S. Gisèle; MOUSTAPHA Grema; ZANNOU T. Viviane.

La réalisation technique de ce mémoire a été possible grâce aux soins de Mlles Marcelline et Marguérite. Je les remercie de leur disponibilité.

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été réalisé au laboratoire de Physiologie Animale et de Psychophysiologie de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université d'Abidjan-Cocody, sous la co-direction scientifique du Professeur OFFOUMOU Atté Michel et du Professeur AKA Kadjo Justin.

22 B.P. 582 ABIDJAN 22

SOMMAIRE

	PAGE
ABRÉVIATIONS.....	5
INTRODUCTION ET POSITION DU PROBLÈME.....	6
DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.....	10
A. DONNÉES PHYSIOLOGIQUES SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE.....	11
I. PRESSION ARTÉRIELLE.....	11
II. ACTIVITÉ CONTRACTILE DU MUSCLE CARDIAQUE.....	12
1. La cellule cardiaque	12
2. Activation de la contraction.....	15
3. Phase de relaxation : inactivation de la contraction.....	17
4. Voies d'entrée du calcium et mécanisme de régulation de l'activité contractile	18
a. Voies d'entrée du Ca^{++}	18
b. Mécanismes de régulation de l'activité contractile.....	21
III. ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DE LA MEMBRANE CARDIAQUE....	24
1. Potentiel de membrane (PM).....	24
2. Potentiel d'action (PA).....	27
3. Canaux et courants ioniques responsables du PA.....	30
B. SUBSTANCES PHARMACODYNAMIQUES CARDIOACTIVES ET VASOACTIVES.....	31
1. Substances cardioactives.....	31
2. Substances vasoactives.....	32

MATÉRIELS ET MÉTHODES	34
I. MATÉRIEL BIOLOGIQUE	35
1 . Plante.....	35
a . Répartition géographique et description botanique.....	35
b . Données ethnobotaniques.....	37
c . Données chimiques et pharmacologiques.....	38
2 . Animaux.....	38
II. SOLUTIONS PHYSIOLOGIQUES	39
1. Solution de référence du type Mac Ewen.....	39
2. Solution de référence du type Ringer.....	40
3. Solutions avec des compositions ioniques modifiées.....	40
III. MÉTHODES EXPÉRIMENTALES	41
1 . Méthode de préparation de l'extrait aqueux de <u>Jatropha gossypifolia</u> (JAT).....	41
2 . Méthode d'étude de la toxicité aiguë.....	43
a . Répartition des souris et injection de JAT.....	43
b . Détermination de la DL ₅₀	43
b .1. Méthode graphique ou méthode de Miller et Tainter.....	43
b .2 . Méthode de calcul ou méthode de Dragstedt et Lang.....	43
3 . Techniques d'étude de la pression artérielle.....	44
a . Méthode du Beckman.....	44
b . Méthode de Ludwig.....	46
4 . Techniques d'étude des activités électrique et mécanique du coeur isolé isolé.....	47
a. Prélèvement du coeur.....	47
a .1. Grenouille	47
a .2. cobaye	47
b. Dispositif expérimental.....	49
b .1. Le système de perfusion.....	49
b .2. La cuve expérimentale.....	49
b .3. L'appareillage d'enregistrement.....	49
5. Contrôle statistique.....	51

RÉSULTATS	52
A. ESSAIS PHARMACOLOGIQUES SUR ANIMAL ENTIER	53
I. ÉTUDE DE LA TOXICITÉ AIGUË DE L'EXTRAIT AQUEUX DE <u>JATROPHA GOSSYPIIFOLIA</u> (JAT)	53
1. Action doses-réponses de JAT sur des lots de souris blanches.....	53
2. Détermination de la DL ₅₀ de JAT par la méthode graphique.....	53
3. Détermination de la DL ₅₀ de JAT par la méthode de calcul.....	56
4. Discussion - Conclusion.....	56
II. EFFETS DE L'EXTRAIT AQUEUX DE <u>JATROPHA GOSSYPIIFOLIA</u> (JAT) SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE	57
1. Effets des doses croissantes de JAT sur la pression artérielle de cobaye.....	57
2. Effets d'une dose unique de JAT sur la pression artérielle de cobaye.....	62
3. Effets de JAT sur la pression artérielle de lapin enregistrée par la méthode de Ludwig	63
4. Discussion - Conclusion.....	66
B. ÉTUDE DES ACTIVITES ÉLECTRIQUE ET MÉCANIQUE DU COEUR ISOLE	67
I. EFFETS DE JAT SUR LES ACTIVITÉS ELECTRIQUE ET MÉCANIQUE DU COEUR ISOLE	68
1. Effets de JAT sur le potentiel de membrane (PM) et le potentiel d'action (PA) cardiaque de grenouille en solution de référence.....	68
2. Effets de JAT sur l'activité mécanique du coeur isolé de grenouille.....	72
3. Effets de JAT sur le (PA) cardiaque de cobaye.....	75
4. Discussion - Conclusion.....	77

ABREVIATIONS

Ampl.	: amplitude
APA	: amplitude du PA
ATR	: atropine
Cycles/mn	: cycles par minute
DPA ₅₀	: durée du PA à 50% de repolarisation
DPA ₁₀₀	: durée du PA à 100% de repolarisation
hypoCa ²⁺ ₅₀	: hypocalcique 50%
hypoK ⁺ ₂₅	: hypopotassique 25%
hypoNa ⁺ ₅₀	: hyposodique 50%
JAT	: extrait aqueux de <u>Jatropha gossypifolia</u>
N	: solution physiologique de référence
pc	: poids corporel
RN	: retour en physiologique de référence
RS	: réticulum sarcoplasmique
tps	: temps
VER	: vérapamil
Δ°	: variation

INTRODUCTION ET POSITION DU PROBLÈME

L'Homme utilise les plantes et les substances qu'elles élaborent pour son alimentation, son habitat et le traitement de ses maladies. La médecine traditionnelle apparaît alors comme une pratique ancienne qu'il importe de conserver et de développer.

De nos jours, plus de 80% des populations africaines urbaines et rurales ont recours aux plantes pour se soigner (ADJANOHOUN et coll., 1989, GBEASSOR et coll., 1989 ; POUSSET, 1989). Cette pharmacopée africaine acquiert toute son importance dans les zones dépourvues d'infrastructures sanitaires ou éloignées des centres de santé.

Par ailleurs, la préparation des substances naturelles par les tradithérapeutes s'entoure souvent de rituels complexes et mystiques.

L'étude des plantes à usage thérapeutique de la pharmacopée africaine devra permettre une valorisation des substances naturelles. La pharmacopée traditionnelle a donné lieu par exemple à de grandes découvertes comme celles de la réserpine de Rauwolfia serpentina, point de départ des neurosédatifs et de l'acide hydroxyméthylbenzoïque extrait de Fagara Xanthoxyloïdes, principe actif antidrépanocytaire.

Il s'avère donc opportun de développer des axes de recherche sur les plantes médicinales et également d'opérer une modernisation des pratiques médicales traditionnelles afin de permettre son intégration avec la médecine moderne. Il s'agit d'opérer une "symbiose" de ces deux arts de soigner telle que réussie dans les pays d'Asie et principalement en Chine.

Des institutions internationales comme l'OMS, l'UNESCO, l'ONUDI, l'UNICEF, l'ACCT et le CAMES, ne cessent d'encourager les initiatives dans cette perspective.

Lors de sa douzième session, tenue en Mai 1993 à YAOUNDÉ, le comité interafricain de l'OUA/CSTR sur la médecine traditionnelle et les plantes médicinales africaines a réaffirmé ces objectifs en préconisant l'élaboration d'un répertoire exhaustif des institutions menant des recherches sur la médecine traditionnelle et des travaux réalisés dans différents pays (ADJANOHOUN, 1990). L'intégration de la pharmacopée africaine dans le système de santé prônée notamment par le CAMES (Colloque du 24-28 Mai 1994) en collaboration avec les organes spécialisés, passe par ce préalable.

Ainsi, des missions de recensement et d'études ethnobotaniques sur les plantes médicinales ont été effectuées à travers toute l'Afrique avec l'aide de l'ACCT (ADJANOHOUN et coll.; 1978, 1979, 1980,

1986, 1989; AKÉ ASSI et TAHIRI ZAGRET, 1989,; AKÉ ASSI, 1990). Des banques de données informatisées telles que "la base de données pour la flore des Îles à l'Est de l'Afrique" et le système PHARMEL ont pu être constituées. Des bulletins de liaison sont édités périodiquement (Revue de Médecine et Pharmacopées Africaines).

Des équipes pluridisciplinaires de recherche ont étudié et continuent d'étudier scientifiquement les plantes médicinales pour la revalorisation des substances naturelles à usages thérapeutiques et cosmétiques. La conjugaison des efforts des différents chercheurs, avec l'utilisation de techniques modernes, permettra de déterminer les effets biologiques et physiologiques, de caractériser ainsi qu'isoler les principes actifs de plusieurs plantes. Mais dans le même temps, il faut mettre à la disposition des populations des préparations médicamenteuses végétales en vue de soulager leur souffrance.

Il existe en Côte d'Ivoire, depuis 1972, un programme national d'étude pour la revalorisation des substances naturelles à usages thérapeutique et cosmétique. Plusieurs travaux ont été réalisés au laboratoire de physiologie Animale, entre autres, nous pouvons citer les travaux de AKA sur l'extrait de Mansonia altissima (1980), de KONÉ sur l'extrait de Securidaca longepedunculata (1980), de OFFOUMOU (extraits totaux de Alchornea cordifolia et de Solanum rugosum, 1980); de CAMARA sur les perturbations du fonctionnement cérébral par l'absorption du Koutoukou (1991), de AG-ARYA (extrait méthanolique de Croton hirtus, 1995), de DATTE (extrait aqueux de Cesalpinia bonduc, 1996), de ABO (extrait aqueux de Mareya micrantha, 1996).

Notre étude porte sur Jatropha gossypifolia qui est une Euphorbiacée originaire de la Jamaïque et actuellement répandue dans toute l'Afrique (ADJANOHOON et coll., 1989). Les feuilles de cette plante sont utilisées en médecine traditionnelle africaine pour le traitement de l'hypertension artérielle (LOROUGNON, 1995). Au Bénin, selon ADJANOHOON et coll., (1989), la décoction de 2 poignées de feuilles de Jatropha gossypifolia associées à un bulbe de Allium sativum soigne également l'hypertension artérielle.

Cette Euphorbiacée est utilisée au Togo contre l'hyperthermie, la toux, les coliques intestinales et le diabète (ADJANOHOON et coll., 1989). Des propriétés anti-hémorroïdaires, émétiques, purgatives, vermifuges et révulsives de cette plante ont été rapportées par IRWINE, 1961; RAGEAU, 1973 et ADJANOHOON et coll., 1989.

Jatropha gossypifolia posséderait également des propriétés

antibiotiques et antipaludiques. Les études effectuées par GBEASSOR et coll. (1989) ont montré que 30 µg éq.m.v./ml de l'extrait aqueux de Jatropha gossypifolia inhibent à 100 % le développement, in vitro, de Plasmodium falciparum.

Pour de SOUZA et coll. (1993), l'extrait aqueux, aux doses de 12,5 à 37,5 mg éq.m.v./ml., inhibe la croissance de Staphylococcus aureus (80 à 99%) et de Candida albicans (80 à 99%).

Selon IRWINE (1961), l'huile des graines de Jatropha gossypifolia, fortement purgative, est également utilisée à des fins d'empoisonnement. Elle remplit, par ailleurs, toutes les conditions requises pour l'alimentation humaine (OGBOBE et AKANO, 1993).

TOKPANOU-N'JOLE et BOPELET (1989) rapportent que 10 à 20% des populations des pays en voie de développement sont affectées par les maladies cardiovasculaires. Le faible pouvoir d'achat des populations africaines et le coût élevé des soins de ces pathologies d'une part et leur recrudescence d'autre part, interpellent à l'intensification des recherches sur les plantes médicinales réputées actives sur le système cardio-vasculaire.

Ceci nous a motivé à entreprendre l'étude des effets de l'extrait aqueux de Jatropha gossypifolia, décrite comme étant antihypertensive, pour tenter de mettre en évidence les propriétés cardioactives et vasoactives de cette plante. Cette étude permettra de mettre en évidence les mécanismes d'action de cette substance végétale et contribuer à préciser son utilisation thérapeutique.

Notre étude sur Jatropha gossypifolia consistera, dans un premier temps, à mettre en évidence la toxicité aiguë de l'extrait aqueux des feuilles de la plante. Dans un second temps, les effets de l'extrait sur le système cardio-vasculaire seront analysés par des méthodes appropriées. Il s'agit de déterminer les effets induits par cet extrait sur quelques paramètres du système cardio-vasculaire et sur les caractéristiques électriques et mécaniques du coeur isolé.

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

A. DONNÉES PHYSIOLOGIQUES SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

I. PRESSION ARTÉRIELLE

La pression qui s'exerce dans un vaisseau sanguin se définit comme étant la force que le sang exerce contre la paroi de ce vaisseau qui, à son tour oppose une résistance à l'écoulement du sang. Dans ces conditions, la force tensionnelle peut s'exprimer selon la relation de GREEN:

P.a. = Débit sanguin cardiaque x Résistance vasculaire.

P.a. étant la pression artérielle.

Le débit cardiaque Q, peut s'exprimer en fonction de la loi de POISSEUILLE :

$$Q = \frac{P \times D^4}{L \times V}$$

où P = pression différentielle

D = diamètre du vaisseau

L = longueur du vaisseau

V = viscosité du sang.

La pression artérielle moyenne se définit, en particulier, comme celle qui s'établirait dans le même système artériel si l'écoulement devenait non pulsatile, tout en assurant le même débit cardiaque (MAYER et coll., 1983).

La relation de GREEN permet de montrer que c'est sur deux (2) facteurs (débit cardiaque et résistance) que vont agir fondamentalement trois (3) types de régulation :

- L'autorégulation: s'effectuant indépendamment du système nerveux. Plusieurs théories expliquent ce phénomène:

* La théorie myogène qui accorde au muscle lisse vasculaire la propriété de se contracter spontanément en réponse à un flux sanguin élevé (phénomène d'étirement musculaire).

* La théorie métabolique qui fait intervenir les substances

chimiques hormonales véhiculées par le sang ou métabolites produites par les tissus.

- La régulation neurogène qui est liée au système nerveux autonome. Cette régulation est basée sur des variations de la pression artérielle autour d'une position d'équilibre, et sur la correction de ces variations de manière à ramener la pression à sa valeur préétablie.

- La régulation rénale: les travaux de GUYTON(1980) ont permis d'attirer l'attention sur l'existence d'un phénomène passif qu'est la propriété des reins d'excréter une quantité variable d'eau et de sodium en fonction de la pression de perfusion rénale.

Ainsi, le système nerveux autonome, le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (R.A.A.) et les facteurs structuraux et fonctionnels de la musculature lisse sont indispensables au maintien de la pression artérielle. La détermination de la pression artérielle résulte de la régulation opérée au niveau cardiaque et/ou vasculaire, de sorte que les agents pharmacodynamiques de la pression artérielle vont agir à plusieurs niveaux:

- Au niveau vasculaire périphérique. C'est le cas des substances vasodilatatrices, vasoconstrictrices et diurétiques.

- Au niveau cardiaque où nous pouvons citer les cardiotoniques et les dépresseurs cardiaques.

- Sur le système R.A.A.. C'est le cas de l'angiotensine II.

III. ACTIVITÉ CONTRACTILE DU MUSCLE CARDIAQUE.

1. La cellule cardiaque

Le muscle cardiaque est constitué de nombreuses cellules nucléées disposées côte à côte et réunies par des jonctions appelées disques intercalaires (fig.1). Ces disques, disposés au niveau des stries Z des sarcomères, maintiennent la cohésion des cellules et servent de lien de transmission du principe activateur des unités contractiles voisines.

La cellule myocardique comporte les éléments essentiels de la fonction contractile du muscle cardiaque. Ce sont: le sarcolemme, le réticulum sarcoplasmique, l'appareil contractile et les mitochondries.

Le sarcolemme est l'enveloppe cellulaire entourant chaque unité contractile ou fibre. On distingue deux (2) régions dans le sarcolemme: le sarcolemme latéral commun et le sarcolemme distal préjonctionnel qui fait partie du disque intercalaire (HADJIISKY,1989). Les supports

moléculaires de la fonction contractile : canaux et pompes ioniques, récepteurs et enzymes régulatrices résident dans cette membrane.

Des invaginations tubulaires transversales ou tubules T sont émises par le sarcolemme latéral vers le centre de la cellule ; en regard des stries Z des sarcomères. Le rôle principal du système de tubules T consiste en la transmission de l'onde de dépolarisation membranaire et en l'augmentation de la surface d'échanges cellulaires.

La théorie des filaments glissants développée par HUXLEY et HANSON (1954) sur le muscle squelettique est admise et s'applique au muscle cardiaque.

Selon ces auteurs, les myofibrilles sont des éléments contractiles du muscle cardiaque et chacune d'elles est constituée de filaments fins (d'actine) et épais (de myosine). Le raccourcissement du sarcomère observé au cours de la contraction résulterait du glissement des filaments d'actine sur ceux de myosine; de sorte qu'au cours de la contraction la longueur des filaments reste inchangée.

Dans le muscle cardiaque, l'assemblage des filaments ou myofibrilles détermine des unités contractiles. Chacune de ces unités comporte 200 à 1000 myofilaments d'actine s'unissant aux filaments de myosine à raison de 2/1.

Les protéines contractiles des cellules cardiaques provoquent la contraction du muscle selon un mécanisme fondamentalement identique à celui dans les muscles squelettiques et lisses. La contraction se fait selon la théorie des filaments glissants et l'un des facteurs de la contractilité du muscle cardiaque est la présence de calcium dans le milieu extracellulaire .

Le muscle cardiaque développe une activité cyclique comportant deux (2) phases: la contraction (systole) et le relâchement (diastole). L'énergie chimique nécessaire à cette activité est fournie par l'hydrolyse de l'ATP.

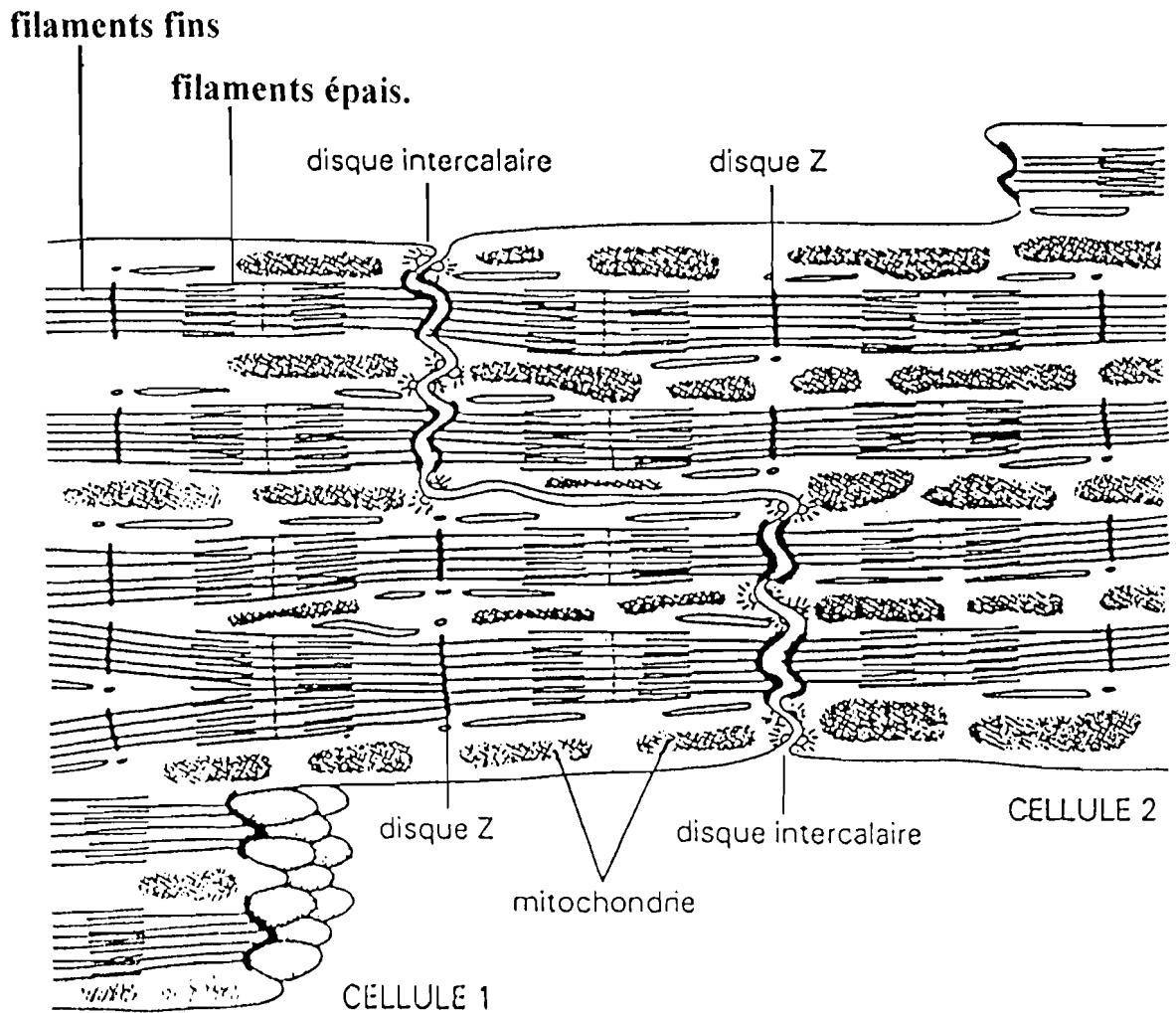


Figure 1

**Organisation des myofibrilles :
Disques intercalaires sur les zones intercellulaires**

D'après ALBERT et coll. (1990)

2. Activation de la contraction

La contraction est déclenchée par une libération du calcium du réticulum sarcoplasmique (RS) longitudinal. Cette libération dite autocatalytique est aussi bien activée par un choc osmotique, une dépolarisation de la membrane sarcolemmale que par la présence d'une certaine quantité d'ions dans le milieu extracellulaire (ENDO,1975). Un mécanisme de couplage excitation-contraction est ainsi déclenché. L'expression couplage excitation-contraction désigne l'ensemble des séquences de phénomènes successifs permettant à une onde de dépolarisation de provoquer le glissement des myofilaments déterminant une activité contractile (fig.2A).

Grâce à des techniques de luminescence consistant à injecter à l'intérieur de fibres musculaires une protéine isolée d'une méduse (*Aequorea*), la libération du calcium au cours de la contraction a été démontrée. Cette substance, l'équorine émet une lumière en présence de Ca^{2+} à des concentrations à partir de 10^{-7} moles/l (WORCEL,1983). La méthode a permis de montrer qu'une libération de 10^{-6} moles/l de Ca^{2+} développe une contraction maximale.

Les ions Ca^{2+} libérés diffusent à l'intérieur des myofilaments où ils se lient à la troponine C. Le complexe moléculaire troponine change de conformation, créant ainsi une suppression de l'inhibition exercée par la troponine I. Dès lors, une interaction entre l'actine et la myosine (formation de ponts acto-myosine) peut se réaliser (VERRIJK et coll.,1990). Le glissement des filaments s'opère, développant ainsi la contraction du muscle.

Figure 2

ultrastructure du muscle squelettique

A : Organisation des membranes réticulaires dans la cellule musculaire et mouvements du calcium pendant le cycle contraction -relaxation.

1. Membrane tubulaire activée
2. Libération du calcium du R.S. et déclenchement de la contraction.
3. Dissociation du complexe calcium - myofilaments et relâchement.
4. Repompage du calcium dans le R.S..

B : 1. Structure hélicoïdale des myofilaments fins.

2. Inhibition et facilitation de la liaison actine - myosine.

D'après GILLIS (1975)

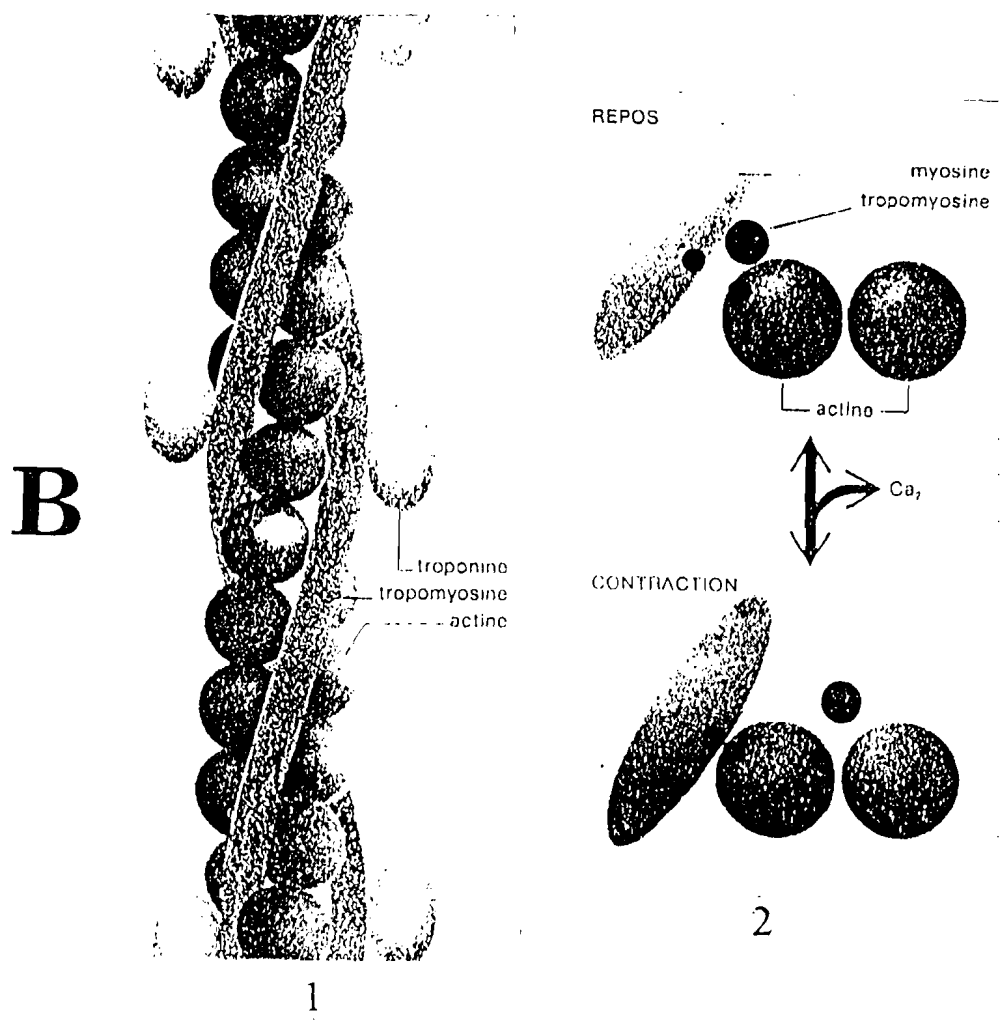
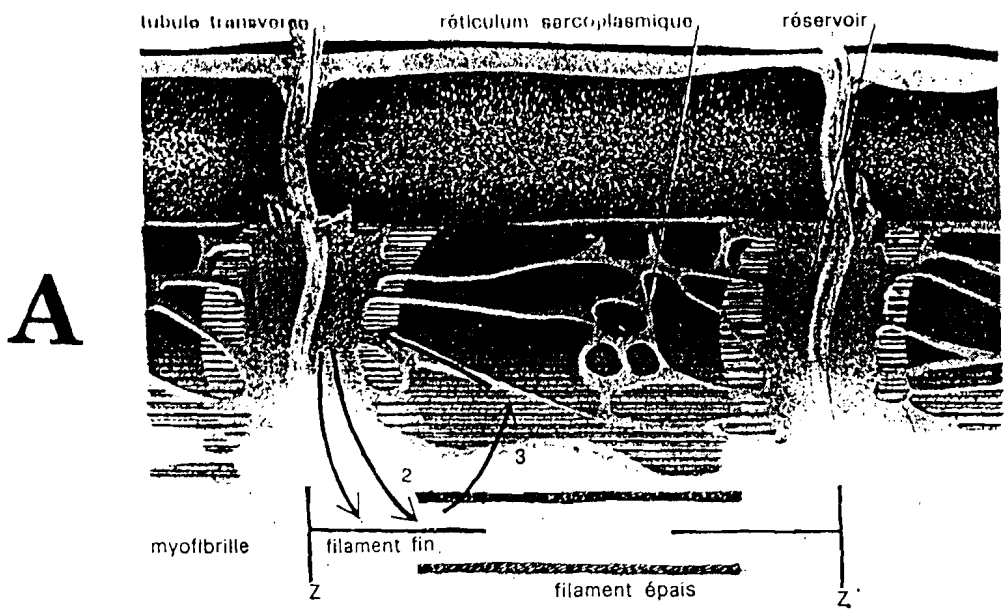


Figure 2

3. Phase de relaxation; inactivation de la contraction

La contraction du coeur est un phénomène transitoire, car la proximité de l'actine accélère l'activité enzymatique de la myosine qui hydrolyse l'ATP; il s'en suit une inactivation de la contraction.

De même, les ions calcium sont activement pompés dans le RS par une ATPase-calcium dépendante, de sorte qu'à une concentration de Ca^{2+} inférieure à 1 $\mu\text{mole/l}$, le complexe troponine-calcium se dissocie (fig.2B.2) et la structure tridimensionnelle du complexe troponine est restaurée (WORCEL, 1983). Une association actine-myosine est empêchée par la troponine I et le système se relâche.

La relaxation peut ainsi se résumer en une succession de 3 événements majeurs :

- libération du calcium lié à la troponine
- suppression des interactions entre l'actine et la myosine,
- repompage du Ca^{2+} vers l'intérieur du RS.

Le calcium libéré au cours de la relaxation est stocké dans les réservoirs cellulaires sous forme liée à des protéines régulatrices telles que la calséquestrine.

Une pompe calcique située dans la membrane est mise en jeu pour recapter activement les Ca^{2+} . Il s'agit d'une ATPase- Ca^{2+} -dépendante (ALBERT et coll., 1990).

Une pompe supplémentaire existe dans la membrane et opère un échange du flux sortant calcique contre le flux entrant sodique (VERRIJK et coll., 1990). Mais cette pompe n'est mise en route que quand le calcium cytosolique atteint 10 fois la concentration normale (McCORMACK et coll., 1988).

Selon LOMPRE et collaborateurs (1990), le RS longitudinal est associé au processus de recaptage du calcium libéré par les myofibrilles lors de la relaxation; le transport se faisant contre un gradient de concentration. L'énergie est fournie par l'hydrolyse de l'ATP médiée par une ATPase $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -dépendante. Cette ATPase transporte deux molécules de calcium par molécule d'ATP hydrolysée.

Le réticulum jonctionnel, est spécialisé dans la séquestration et le relargage du Ca^{2+} .

Un relargage du calcium recapté et séquestré dans le RS, détermine une nouvelle activité contractile.

4. Voies d'entrée du calcium et mécanisme de régulation de l'activité contractile

a. Voies d'entrée du Ca^{2+}

Le rôle de facteur activateur du calcium dans le processus contractile a été démontré. Il est également connu que plusieurs facteurs (ondes de dépolarisation, hormones, agents pharmacodynamiques, etc) interviennent dans la mobilisation du calcium nécessaire à la contraction du coeur.

En général, cette mobilisation du calcium comprend aussi bien la libération du Ca^{2+} des réservoirs intracellulaires que l'activation de l'entrée de cet ion dans le cytoplasme à partir du milieu extracellulaire (HALLAM et RINK, 1989; PUTNEY Jr, 1990).

L'entrée du calcium dans la cellule s'opère grâce à des transporteurs ioniques à travers la membrane, des canaux ioniques et des pompes ioniques.

La différence entre ces deux derniers éléments étant la direction du flux ionique qui est, dans le cas des pompes, dirigé contre un gradient de concentration.

Selon HÖGESTÄTT (1984) le calcium entre dans la cellule grâce à plusieurs voies:

- * par une fuite passive de l'ion à travers la membrane cellulaire (fig.3 A et B).

- * par un échange contre le Na^+ par un canal d'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

- * Par les canaux activés par les stimulateurs,

Ce même auteur, en étudiant les effets de la noradrénaline et des ions K^+ , en milieu sans calcium, sur la contraction a démontré que l'entrée du calcium se fait par deux types de canaux:

- Les canaux voltage-dépendant ou Voltage-Operated Channels (VOC): Ces canaux sont activés par l'arrivée d'une onde de dépolarisation.

Dans la cellule cardiaque, les VOC comportent 3 sous-groupes:

- * Les VOC de type L (Late ou Long lasting) inactivés ("fermés") très lentement.

- * Les VOC de type T (Transcient) ou rapides et inactivés très rapidement.

Figure 3 Voies et mécanismes d'entrée du calcium dans la cellule

- A: Mouvements ioniques majeurs dans la cellule cardiaque
Les charges ioniques ont été omises pour plus de clarté
R.C.: Respiratory chain
I.M.: Inner membrane
S.R.: sarcoplasmic reticulum

Mc CORMACK (1988)

- B: Canaux calciques et mouvements du calcium dans une cellule musculaire lisse
VDC(s): slow inactivated voltage dependant calcium channel
VDC(f): fast inactivated voltage dependant calcium channel
RLC: receptor linked calcium channel
SR: sarcoplasmic reticulum
IP3: inositol-1,4,5-triphosphate
PI: phosphatidyl inositol

KARAKI (1988)

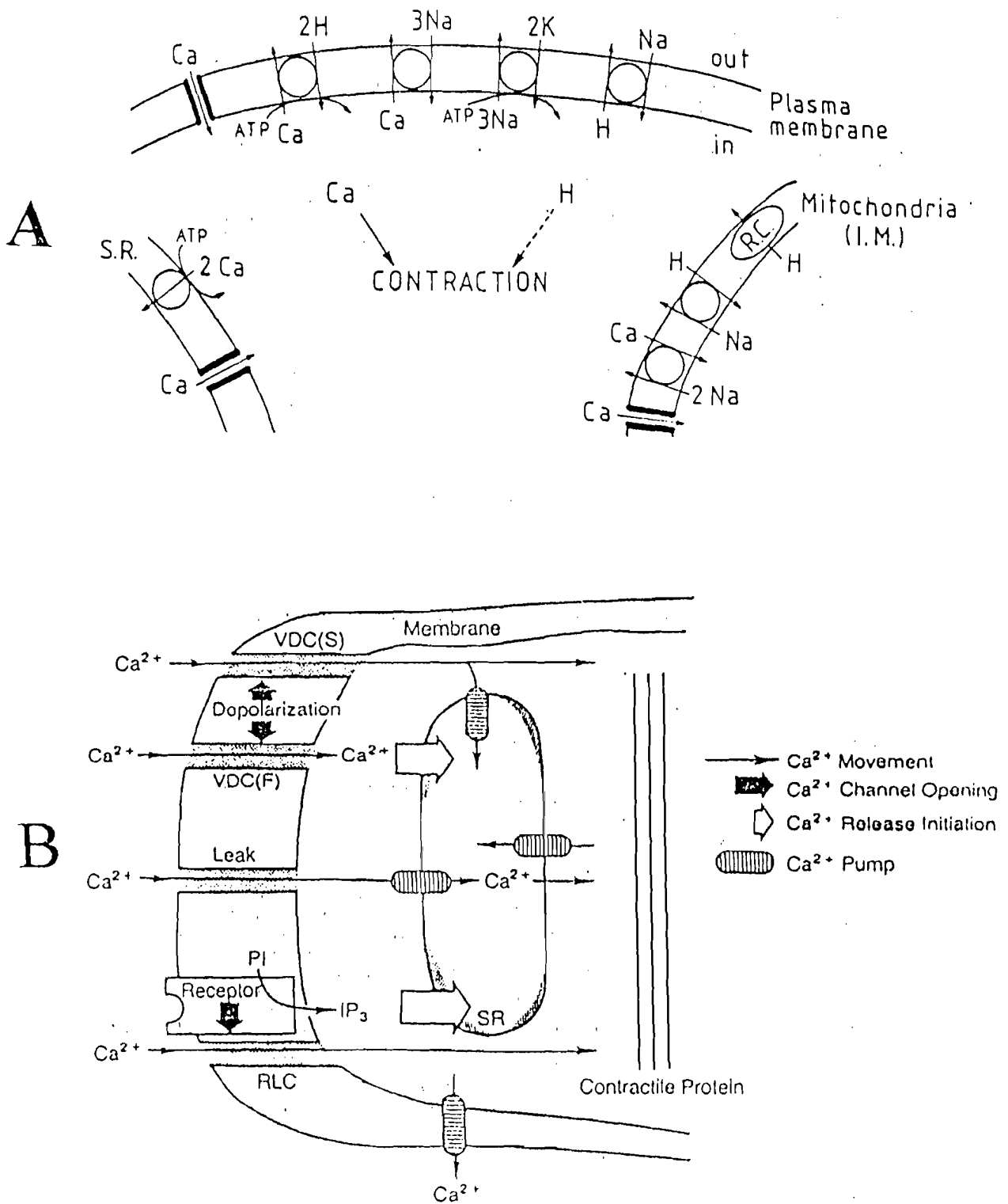


Figure 3

* Les VOC de type P (Purkinje) (HÖGESTÄTT, 1984; HARAKI et WEISS, 1988; VAN BREEMEN et SAIDA, 1989; MARTHAN, 1992 ; CARON et coll., 1993).

Par ailleurs, des études pharmacologiques, électrophysiologiques et structurales des canaux calciques, ont permis à MIRONNEAU(1992) de montrer que les canaux L et P sont activés par des potentiels élevés. Ils sont classés dans le groupe des HVA (High-Voltage Activated Channels). Les canaux T, activés par les potentiels bas sont des LVA (Low-Voltage Activated Channels). Grâce aux techniques de clonage ce même auteur a déterminé la nature glycoprotéique de ces canaux ainsi que la localisation membranaire de leurs différentes sous-unités dont le séquençage a révélé une extrême diversité structurale principalement pour le type L.

- Les canaux récepteurs dépendant ou Receptor-Operated Channels (ROC): l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule par ces canaux est rendue possible par l'interaction avec un agoniste.

Le calcium entrant par cette voie est directement disponible pour activer les filaments contractiles (HARAKI et WEISS, 1988).

VERRIJK et coll. (1990), en démontrant l'implication du système adrénérgique dans le processus de couplage excitation-contraction suggèrent l'existence d'autres types de canaux susceptibles d'intervenir dans la mobilisation du calcium. Il s'agit des SMOC (Second Messenger Operated Channels) et des GOC (G-Protein Operated Channels).

Les récepteurs contrôlant l'activation des canaux peuvent être localisés aussi bien sur la membrane sarcolemmale que sur les organites intracellulaires (RS, mitochondries,...).

Le mécanisme du couplage excitation-contraction indique qu'à chaque excitation, le calcium extracellulaire diffuse dans la cellule à travers les canaux calciques (LEWARTOWSKI et coll., 1987) . Cette entrée du Ca^{2+} provoque une libération du calcium sarcoplasmique qui active directement les protéines contractiles.

Plusieurs mécanismes de libération du Ca^{2+} du R.S ont été définis aussi bien dans le muscle squelettique que dans les muscles lisse et cardiaque. KARAKI et WEISS (1988) et VAN BREEMEN et SAIDA (1989) distinguent 4 mécanismes :

* Calcium induced calcium release (CICR) ou libération régénérative du calcium. Ce mécanisme est activé dans le muscle cardiaque par des concentrations faibles de calcium ($< 10^{-4}$ M).

Il est inhibé par des anesthésiques locaux tels que la procaine.

* Caffeine induced calcium release. Sans augmenter la concentration sarcoplasmique du calcium, 2 à 5 mM de caféine, élèvent la sensibilité du CICR au Ca^{2+} , l'activant ainsi.

* Depolarization induced calcium release.

Des ions tels que le Na^+ , Cl^- dépolarisent la membrane du R.S. et de ce fait, provoquent la libération du Ca^{++} par ce processus. Il est inhibé par le Mg^{2+} ou la procaïne.

* Inositol- triphosphate (IP_3) - induced-calcium release.

L'inostol 1,4,5 - triphosphate (IP_3) est un des produits d'hydrolyse des phosphoinositides. Il est probable que les événements précédant au couplage mobilisation du calcium - activation de récepteur impliquent la dégradation des phosphoinositides. L' IP_3 libère le calcium du R.S en augmentant la concentration du calcium intracellulaire à environ $3 \cdot 10^{-6}$ M au voisinage des récepteurs calciques du R.S (VAN BREEMEN et SAIDA, 1989; MIRONNEAU, 1992).

b. Mécanismes de régulation de l'activité contractile

Pendant la contraction, le calcium induit un changement de conformation de diverses protéines régulant l'activité contractile et sensibles au calcium. Ces protéines sont subdivisées en deux (2) groupes :

- les enzymes à activité régulée par le calcium
- les modulateurs des protéines à activité régulée par le calcium.

L'activité des protéines du premier groupe telle que la kinase-C est directement accrue par les ions Ca^{2+} provoquant ainsi l'interaction des protéines contractiles et la contraction.

Le changement de conformation des protéines du second groupe influence une protéine cible, généralement une enzyme (VERRIJK et coll.,1990). La calmoduline appartient à ce dernier groupe. Cette protéine, de PM = 17 000 daltons possède 148 résidus amino-acides et 4 sites de fixation d'ions bivalents. Pendant la phase de relaxation, la concentration du calcium cytosolique étant faible ($< 0,1 \mu \text{ mole/l}$), les 4 sites de la calmoduline sont occupés par le Mg^{2+} . Une augmentation de la concentration de calcium déplace les ions Mg^{2+} qui sont graduellement remplacés par les ions Ca^{2+} . Les premiers ions Ca^{2+} fixés augmentant de plus en plus l'affinité de la calmoduline aux autres (LOMPRE et coll., 1990 ; VERRIJK et coll.; 1990). Il se forme ainsi un complexe calmoduline- Ca^{2+} dont l'action se situe à trois (3) niveaux dans la cellule myocardique (fig.4):

Figure 4

Activation des canaux calciques dépendant du potentiel et dépendant des récepteurs et de la pompe calcique membranaires : Processus biochimiques mis en jeu.

ROC: receptor operated channel

VOC: voltage operated channel

Rs: stimulating receptor

PLC: phospholipase C

adcy: adenylate cyclase

C-AMP: cyclic AMP

P: phosphorylation

SR: sarcoplasmic reticulum

VERRIJK (1990)

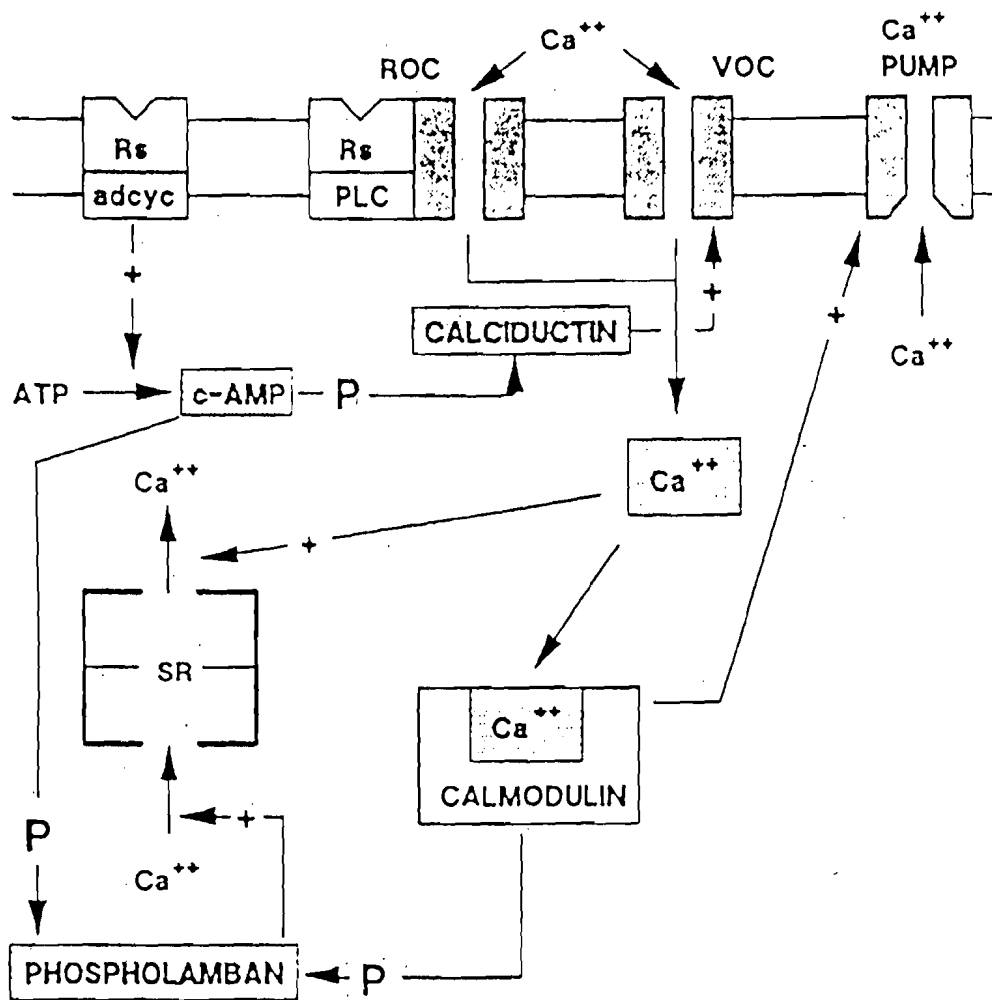


Figure 4

- Il stimule l'extrusion, par la pompe calcique membranaire du calcium en agissant sur la $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase.

- Il stimule la pompe calcique du RS en phosphorylant le phospholamban. Cette protéine de PM = 22.000 à 27.000 daltons (LOMPRE et coll., 1990) est de connaissance récente. Elle est phosphorylée par la protéine kinase C, l'AMPc-kinase et une kinase Ca^{2+} -calmoduline dépendante.

Des techniques de séquençage de la protéine et de l'ARN complémentaire de son ADN, ont permis aux auteurs de déterminer la structure primaire du phospholamban. C'est un pentamère formé de sous-unités identiques de 52 acides aminés chacune. Les sous-unités sont phosphorylées par la kinase AMPc-dépendante sur la sérine en position 17. La kinase Ca^{2+} -calmoduline dépendante agit sur la thréonine en position 18 (LOMPRE et coll., 1990).

Pour KOVACS et coll. (1988), les 5 sous-unités forment en fait un canal incorporé dans les bicouches lipidiques et transportent préférentiellement les ions bivalents; favorisant notamment la sortie des ions Ca^{2+} du RS.

Ces données nous permettent de dire que le phospholamban agit comme un canal de relargage du calcium activé par les phosphorylations et augmentant ainsi la concentration cytoplasmique du calcium au voisinage de l'ATPase. Cette ATPase étant elle-même stimulée par le calcium et dont l'activation induit la contraction.

En réalité, le rôle du phospholamban sur l'activité ATPasique est mal connu (LOMPRE et coll., 1990).

Par ailleurs, pour LINDEMANN et WATANABE (1985), GUNST et coll. (1989), la phosphorylation liée à la kinase Ca^{2+} -calmoduline dépendante n'agirait pas en réponse à des altérations de la concentration intracellulaire en calcium mais en réponse à une modification de la concentration en AMPc. Une élévation de la concentration de l'AMPc active la phosphorylation du phospholamban par l'intermédiaire de la kinase Ca^{2+} -calmoduline dépendante. Cette phosphorylation induit un repompage accru du Ca^{2+} par le RS. Il en résulte une contraction. Etant donné l'importance du système adrénérurgique dans le coeur, la phosphorylation du phospholamban par l'AMPc-kinase serait primordial dans le processus d'excitation-contraction.

- Le complexe Ca^{2+} -calmoduline module l'activité

phosphodiésterasique I B (PDE I_B) pour autoréguler ses effets.

La relaxation intervient par suite de la baisse du taux d'AMPc. Ce qui a pour conséquence la diminution de la perméabilité membranaire aux Ca^{2+} et l'activation de leur repompage par le RS.

L'entrée et la sortie des ions calcium du réticulum sarcoplasmique déterminent les phases de contraction-relaxation. Dans les réservoirs calciques internes, une protéine régulatrice de 391 résidus amino-acides et de PM = 45.000 daltons: la calséquestrine (LOMPRE et coll.,1990), fixe le calcium. Grâce à une forte capacité de fixation mais une faible affinité ($K_d = 1\text{mM}$), la calséquestrine fixe 15 molécules de calcium sur ses 30 derniers acides aminés. Elle sert ainsi de tampon à l'intérieur du RS en réduisant le gradient par lequel la Ca^{2+} -ATPase devra transpoter le calcium. Elle permet en plus la concentration du Ca^{2+} dans les citernes impliquées dans le relargage de l'ion.

Certains auteurs (JORGENSEN et coll.,1985; CAMPBELL et coll.,1987; ENUI et coll.,1987; LAI et coll.,1988) pensent que, le relargage du calcium s'opère par l'activation des récepteurs à la ryanodine qui constitueraient des canaux de relargage du RS. A fortes doses, la ryanodine inhibe le transport du Ca^{2+} qu'elle active à faibles doses.

III. ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DE LA MEMBRANE CARDIAQUE

L'activité mécanique des structures biologiques contractiles est déclenchée par une dépolarisation membranaire.

Une stimulation du muscle cardiaque développe une activité électrique qui précède toujours et détermine l'activité mécanique de cet organe. La propagation de l'onde d'une cellule à l'autre est rendue possible par la présence, entre cellules adjacentes, des jonctions (disques intercalaires). Celles-ci permettant également la synchronisation des activités unitaires.

1. Le potentiel de membrane (P.M.)

La présence d'une ddp ou potentiel de membrane (fig.5 A) entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane s'explique par la différence de concentrations ioniques entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire et les perméabilités relatives des différentes espèces

d'ions. La membrane a la particularité d'être plus perméable au potassium (K^+) qu'aux autres ions à l'état de repos, notamment le sodium (Na^+) (FOURNIER et coll., 1978).

Les échanges ioniques au repos se résument alors au passage du potassium intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Le milieu intracellulaire contient en effet 30 fois plus de potassium que le milieu extracellulaire ($K_i/K_e = 30$) (GARNIER, 1968; FOURNIER et coll., 1978). Ainsi, le potentiel de membrane est essentiellement régi par le gradient de concentration du potassium.

La force électromotrice engendrée par les différentes concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane est donnée par l'équation de NERNST:

$$E = \frac{RT}{nF} \text{Log} \frac{[X]_{in}}{[X]_{ex}}$$

avec n = valence de l'ion considéré

R = constante des gaz parfaits

F = constante de Faraday

X_{in} = concentration intracellulaire de l'ion

X_{ex} = concentration extracellulaire de l'ion

A 18°C, cette formule donne pour l'ion K^+ :

$$E_K = 58 \text{Log} \frac{[K^+]_{in}}{[K^+]_{ex}} = -91 \text{ mV}$$

Dans cette équation, on suppose que la membrane est totalement imperméable aux ions Na^+ , évitant tout passage de Na^+ extracellulaire à l'intérieur de la cellule. Ceci créerait un courant de sens opposé à celui créé par le potassium.

En fait, la membrane a une conductance membranaire (g) pour le sodium et les autres ions, notamment le Cl^- .

Ainsi, en appliquant la formule de NERNST au Na^+ , on aurait :

$$E_{Na} = +58 \text{ mV.}$$

Puisqu'au repos, la membrane n'est pas perméable à un seul ion, pour rendre compte du potentiel de membrane, il faut faire intervenir les ions K^+ , Na^+ , Cl^- et leurs perméabilités respectives.

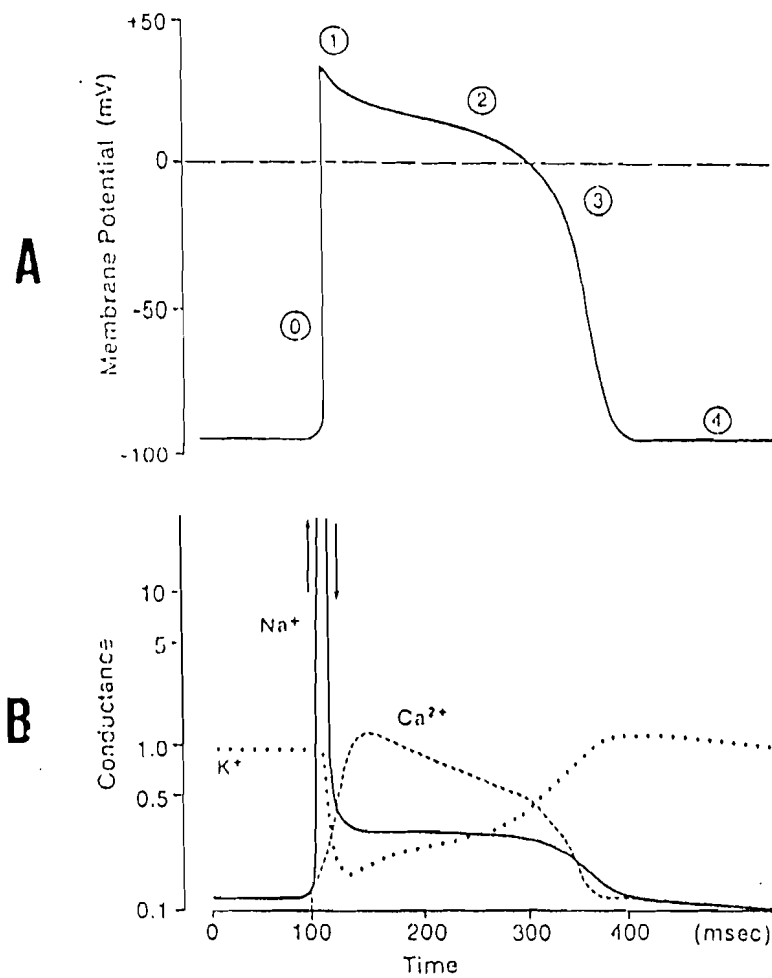


Figure 5

Activité électrique intracellulaire du coeur.

A - Potentiel de membrane (PM) et les différentes phases du potentiel d'action (PA) cardiaque.

B - Conductances sodique (g_{Na}), potassique (g_K) et calcique (g_{Ca}).

LATHERS (1995)

La détermination du potentiel de membrane de la cellule nerveuse a été proposée en 1949 par HODGKIN et KATZ. Elle est basée sur l'équation du champ constant de GOLDMAN :

$$P.M.=E=\frac{RT}{F} \text{Log} \frac{[K^+]_{ex.} + a[Na^+]_{ex.} + b[Cl^-]_{in.}}{[K^+]_{in.} + a[Na^+]_{in.} + b[Cl^-]_{ex.}}$$

$$\text{avec } a = \frac{PNa}{PK} \quad \text{et } b = \frac{P_{Cl}}{PK}$$

P_{Cl} ; PK ; PNa = perméabilités aux ions Cl^- , K^+ , Na^+ .

Selon cette formule, mettant en jeu tous les ions de la membrane au repos, bien qu'il y ait prédominance de l'ion K^+ , la valeur du PM peut varier soit vers la pile au Na^+ soit vers la pile au K^+ . Le rétablissement de l'équilibre ionique doit tenir compte d'un transport actif qui ferait sortir les ions Na^+ de la cellule contre une réintégration des ions K^+ . Ce mécanisme de transport actif par la pompe Na^+-K^+ nécessite de l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP sous l'action de l'ATPase membranaire activée par les concentrations intracellulaires du Na^+ et extracellulaire du K^+ . Il permet de transporter 3 Na^+ échangés contre 2 K^+ ; de sorte qu'en tenant compte de la stœchiométrie de cet échange ($n_p = 2/3$); E devient:

$$E = \frac{RT}{nF} \text{Log} \frac{[K^+]_{ex} + a.n_p[Na^+]_{ex} + b[Cl^-]_{in}}{[K^+]_{in} + a.n_p[Na^+]_{in} + b[Cl^-]_{ex}}$$

La valeur du potentiel de membrane varie selon la structure (SCHMITT, 1980). Selon cet auteur, il existe deux types de fibres cardiaques: les unes à réponse rapide dont le PM varie de -80 à -90mV; les autres, à réponse lente ayant un PM de -60 à -70 mV.

2. Le potentiel d'action (P.A.)

Tout stimulus appliqué à la cellule induit une dépolarisation et provoque un déplacement du PM vers le potentiel zéro. Lorsque l'intensité de ce stimulus est telle qu'elle ramène le PM autour d'une valeur seuil (-70 mV), un phénomène électrique propagé est produit: le PA (potentiel d'action).

BERNSTEIN (1902) fut le premier à tenter d'expliquer ce phénomène

comme étant une augmentation passagère de la perméabilité membranaire à tous les ions.

Pourtant cette théorie ne donne pas une explication satisfaisante à l'inversion du potentiel (overshoot); le PM passant de -90 à +20 mV.

C'est plus tard que HODGKIN et KATZ (1949); mettant en évidence une relation linéaire entre l'amplitude du PA et la concentration extracellulaire en Na^+ , expliquent que la membrane se comporte comme une pile aux Na^+ . Le PA apparaît dès lors comme lié à une augmentation transitoire de la perméabilité membranaire aux ions sodium. Leur pénétration dans la cellule va accroître la dépolarisation de la membrane et inverser le potentiel, donnant l'overshoot du PA (GARNIER, 1968; KREHER, 1973).

Le PA de la majorité des tissus excitables (nerfs, muscles) est caractérisé par une phase rapide de dépolarisation suivie d'une phase de repolarisation plus lente qui ramène le potentiel à sa valeur de repos. Cette phase détermine la durée du phénomène.

Le muscle cardiaque développe une dépolarisation dont le niveau maximum est maintenu et forme un plateau au cours de la repolarisation.

CORABOEUF et WEIDMANN (1949) furent les premiers à enregistrer le PA sur la fibre cardiaque du tissu conducteur du cœur de chien.

Ils utilisèrent la technique de la microélectrode que GARGOUÏL (1958), TRICOCHÉ (1968) et KREHER (1973) ont reprise pour interroger différentes zones du cœur chez diverses espèces animales (chauve-souris; cobaye; pangolin).

CORABOEUF délimite l'activité électrique du cœur en cinq (5) phases en fonction des espèces ioniques intervenant dans le développement du PA (fig. 5 A).

Depuis l'introduction des techniques de voltage clamp (DECK et coll., 1964); de la double partition de saccharose (double sucrose gap) (ROUGIER, 1968) et de nos jours l'utilisation du patch clamp (OKABE et coll., 1988; YUE et MARBAN, 1988; CARL et SANDERS, 1989) et des inhibiteurs spécifiques (TTX, TEA, vérapamil, etc...) (FERLINZ et coll., 1979; AKA, 1980; ROCHETAING, 1982; ALMOTREFI et DZIMIRI, 1991; MEYER et coll., 1991) la responsabilité des différentes espèces ioniques au niveau de chaque phase du PA ont été démontrées.

- La première phase (phase 0) est due à une augmentation rapide de la perméabilité de la membrane au sodium. Celui-ci pénètre dans la

cellule et le potentiel de membrane s'inverse jusqu'à +20 mV environ. Le sodium est ainsi responsable de cette phase. Une fois la cellule dépolarisée, la perméabilité au sodium est activée; elle atteint un maximum puis elle est inactivée, ce qui contribue à amorcer la repolarisation.

- La phase 1 ou repolarisation initiale rapide, est caractérisée par une diminution rapide de la perméabilité de la cellule aux ions Na^+ et du développement d'une perméabilité aux ions Cl^- et K^+ (KREHER, 1973; AKA, 1980). Ce mouvement sera suivi par une perméabilité lente.

- La phase 2 ou phase du plateau. Durant cette phase, se développe une perméabilité calcico-sodique ou calcique; L'entrée des ions Na^+ et Ca^{2+} et la sortie des ions K^+ sont équilibrées (FOURNIER et coll., 1978) de sorte que le PA développe un décours en plateau.

Selon les auteurs, plusieurs modifications de conductance interviennent au cours de cette phase (fig.5B):

- * soit une inactivation sodique lente ($g_{\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}}$)
- * soit un retard dans l'augmentation de la conductance potassique (g_{K^+}),
- * soit une baisse de la conductance potassique (g_{K^+}) (rectification anormale).

- Dans un deuxième temps, (phase 3) la perméabilité de la membrane se modifie à nouveau. Celle-ci devient perméable au potassium qui sort de la cellule. Les courants entrants étant devenus supérieurs aux courants sortants par diminution tardive de la g_{K^+} ou de la $g_{\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}}$. L'augmentation de la g_{K^+} est responsable de cette phase à la fin de laquelle la repolarisation est terminée.

- Parallèlement aux échanges passifs entre les différents ions, se déroulent des échanges actifs pour rétablir la répartition initiale c'est-à-dire une sortie de Na^+ et une entrée de K^+ . Cet échange se faisant contre un gradient de concentration, consomme de l'ATP. Ces mouvements sont en fait permanents et témoignent d'une activité pace-maker (CARON et coll., 1993) et sont indépendants du niveau du PA (FOURNIER et coll., 1978). Ils ont été caractérisés de phase 4 du PA.

Pour KREHER (1973), cette phase caractéristique des PA nerveux et du centre de l'automatisme cardiaque, serait due à une baisse de la g_{K^+} après la repolarisation.

La dépolarisation dure environ 2 ms alors que la repolarisation dure 200ms ou plus (GANONG, 1977).

La phase 2 du PA, manifestation de la perméabilité calcico-sodique détermine la contraction qu'elle précède.

3. Canaux et courants ioniques responsables du PA.

Divers canaux ioniques, sodiques, potassiques et calciques contribuent aux mouvements des ions responsables de l'activité électrique unitaire du coeur. Le flux sodique responsable de la dépolarisation et partiellement du plateau, est transporté par :

- un canal Na^+ rapide. Il est rencontré également dans les cellules nerveuses et squelettiques. Il permet le développement d'un courant sodique rapide (I_{Na})
- Un canal d'échange Na^+/K^+ dont l'activation accroît l'activité intracellulaire du sodium (FISCHMEISTER et coll., 1986) en mobilisant un courant calcique ($I_{\text{Ca}^{2+}}$).
- Un canal calcico-sodique lent, (I_{slow}), responsable du plateau du potentiel d'action.

La sortie des charges positives de la cellule liée à l'ion K^+ qui détermine la repolarisation des cellules cardiaques, s'effectue à travers différents canaux potassiques.

Il existe au moins 9 types et sous-types différents de canaux potassiques dans la cellule myocardique (HIRAMO et coll, 1986, STEINBERG et coll., 1988 ; FUNK-BRENTANO, 1992).

Selon ces auteurs, on distingue :

- les canaux régulés par le voltage parmi lesquels on compte :
 - * le canal I_{to} (transient outward) responsable de la phase initiale de la repolarisation
 - * le canal I_{KP} responsable du plateau
 - * le canal I_{K} (delayed outward rectifier ou rectification anormale) activé par la dépolarisation et responsable de la repolarisation entre la fin du plateau du PA et la partie terminale de ce PA.
 - * le canal I_{K1} activé par l'hyperpolarisation. Il est responsable de la partie terminale du PA et du PM.. Ce canal se rencontre en particulier dans les cellules ventriculaires et dans les fibres de Purkinje.

- les canaux régulés par des ligands endogènes

Il s'agit principalement du canal $I_{\text{K(ATP)}}$, activé par une diminution des concentration intracellulaires en ATP (FOURNIER et coll., 1978; MARTHAN, 1992). Selon CARL (1989) et MARTHAN et

STEPHENS (1994), $I_{K(ATP)}$ et I_{KP} , contrôlés par les variations du PM, sont calcium-dépendants (I_{KCa} ou "maxi-K").

B. LES SUBSTANCES PHARMACODYNAMIQUES CARDIOACTIVES ET VASOACTIVES

Après une description des structures responsables des activités du système cardiovasculaire, il nous apparaît important de donner un aperçu sur les substances capables de moduler le fonctionnement de ce système.

Les substances pharmacodynamiques actives sur le système cardiovasculaire contiennent des substances dont les actions se situent à 3 niveaux principalement :

- elles interfèrent avec les mouvements ioniques ;
- elles agissent en rapport avec l'innervation intrinsèque ;
- elles modulent les effets hormonaux.

1. Les substances cardioactives

Ce groupe comprend les agents pharmacodynamiques des troubles du rythme cardiaque ou antiarythmiques.

On distingue les antibradycardisants qui sont antagonistes des antitachyarythmiques. Les sympathomimétiques (Isoprénaline, Ephédrine) et les anticholinergiques (Atropine) sont des antibradycardisants; la quinidine et les β -bloquants étant plutôt des antitachyarythmiques.

A partir des résultats d'études électrophysiologiques obtenus sur les fibres de Purkinje, les substances antiarythmiques ont été classées en 2 groupes.

Le premier groupe a des effets stabilisants membranaires.

Il se subdivise en 2 sous-groupes :

* le sous-groupe 1 comportant les substances augmentant la durée du PA et la période réfractaire absolue : Quinidine et Quinidine-like.

* le sous-groupe 2 est composé des β -bloquants adrénergiques.

Le second groupe comporte des substances n'altérant pas ou augmentant parfois la réactivité de la membrane cellulaire. C'est le cas de la lignocaïne ou de la diphényl-hydantoïne.

Cette classification ne tient pas compte de toutes les espèces

toniques dont les mouvements sont affectés par les troubles cardiaques.

Aussi, VAUGHAN-WILLIAMS a proposé en 1984 une classification basée sur les études électrophysiologiques et pharmacologiques.

Cette classification divise les antiarythmiques en 4 classes.

- La classe I, renferme les substances à effets anesthésiques. Il s'agit des substances bloquant le canal sodique rapide (SCHOLZ, 1994).

Ainsi, elles inhibent les mouvement du Na^+ par dépression de la vitesse de repolarisation. On y distingue 3 sous-classes en fonction de leurs effets sur la durée du potentiel d'action.

* la sous-classe I a comportant la quinidine et les quinidine-like caractérisées par un effet stabilisant membranaire.

* la sous-classe I b est la classe des anesthésiques locaux (lidocaïne, procaïne...).

* la sous-classe Ic dont les effets regroupent ceux des deux classes précédentes et des effets β -sympatholytiques. Ces substances empêchent la propagation du PA.

Les effets des agents de la classe I sont fréquence-dépendants car leur affinité pour le canal sodique est modulée par l'état du récepteur. Ces agents se lient à ce canal à l'état activé ou inactivé et se dissocie du canal à l'état de repos (SCHOLZ, 1994)

- la classe II comporte les β -bloquants adrénergiques (Propranolol).

- la classe III contient les substances qui prolongent la durée du PA (Amiodarone).

- la classe IV est représentée par les inhibiteurs du canal calcique lent (vérapamil, diltiazem). Ils suppriment le courant entrant calcique et les PA calcium-dépendant (SCHOLZ, 1994).

2. Les substances vasoactives

Ces substances sont de deux (2) types :

- les dépresseurs de la contractilité du muscle lisse vasculaire (vasodilatateurs)

- les sympathoplégiques.

Cette classification est basée sur l'action qu'exercent ces agents pharmacodynamiques sur la musculature lisse vasculaire. Mais leurs effets peuvent être indirects et se développer par le système nerveux central (clonidine, α -méthyldopa); le coeur (β -bloquant : propranolol). C'est la conjugaison de ces actions qui détermine une hypotension ou une hypertension artérielle. Aussi, ces substances peuvent-elles se subdiviser en:

- Antihypertenseurs comportant :

- * les vasodilatateurs classiques tels que l'Hydralazine, le minoxidil (COHEN, 1988)

- * les inhibiteurs du mouvement du Ca^{2+} parmi lesquels on peut citer le vérapamil, le pinacidil (STEINBERG et coll., 1988)

- * les α -bloquants adrénergiques (phentolamine, prazosine, phénoxybenzamine)

- * les inhibiteurs de l'enzyme de conversion du système Renine-Angiotensine-Aldostérone tels que le captopril ou l'énalapril.

Ces substances sont vasorelaxantes.

- Antihypotenseurs représentés notamment par les α -mimétique adrénergiques (adrénaline, noradrénaline, tiazoline, ...). Ces agents induisent une vasoconstriction.

MATÉRIEL ET MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

I. MATÉRIEL BIOLOGIQUE

1. Plante

Nous avons utilisé l'extrait aqueux des feuilles de Jatropha gossypifolia Linn. (Euphorbiacées) (fig.6). C'est une plante médicinale rencontrée couramment en Côte d'Ivoire. Les feuilles sont séchées à l'air ambiant (température du laboratoire) et sont ensuite utilisées pour la préparation de l'extrait aqueux.

a. Répartition géographique et description botanique

Jatropha gossypifolia est une espèce végétale originaire de la Jamaïque (ADJANOHOUN et coll., 1989) qui est actuellement répandue dans tous les pays chauds et humides d'Afrique. Elle est fréquente aux alentours des lieux d'habitation, plantée comme espèce ornementale, ou poussant à l'état sub-spontané.

Jatropha gossypifolia est un arbuste sous-ligneux buissonnant, haut de 1 à 2 m, de couleur généralement rougeâtre à l'état juvénile. Les feuilles, alternes, sont généralement trilobées, parfois 4 à 5-lobées. Le pétiole, de 8 à 12 cm de longueur, porte des poils glanduleux. Le limbe, à base profondément cordée et 3 à 5-nervé, a 10 à 15 cm de longueur.

La surface des feuilles est glabre, portant seulement sur les bords des poils simples entremêlés de poils plus trapus qui portent des glandes visqueuses à leur extrémité.

Les fleurs, de couleur vert-rougeâtre, larges de 6 mm, sont en panicule terminale. Le fruit, en capsule trilobée, est glabre.



Jatropha gossypifolia

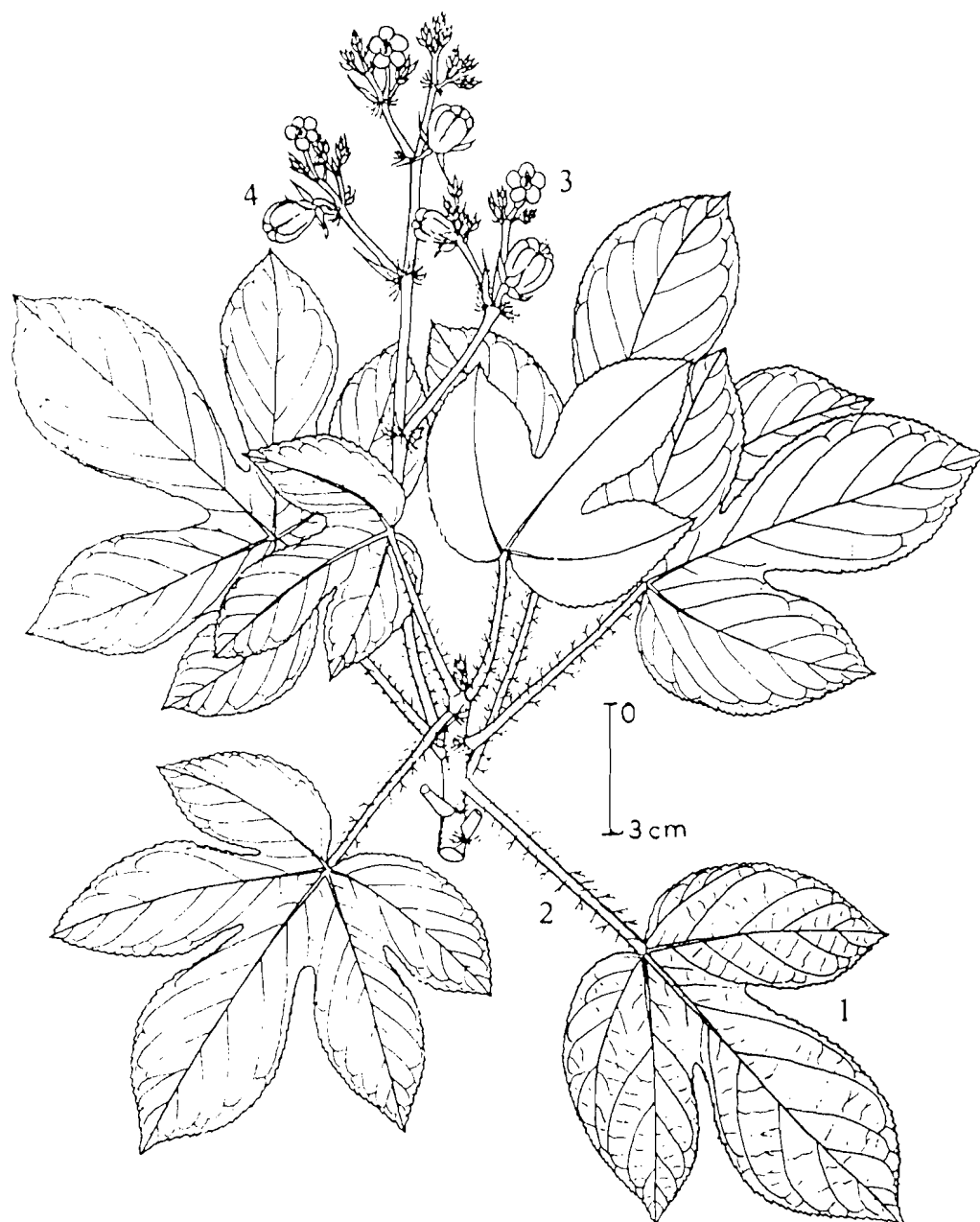


Figure 6 : Rameau feuillé de *Jatropha gossypifolia*

1. Feuille trilobée 2. Pétiole 3. Fleur 4. Fruit

b. Données ethnobotaniques

Les différents organes de Jatropha gossypifolia sont utilisés seuls ou en association dans des préparations médicinales variées.

Ainsi, dans les zones Nord-Ouest du Burkina, la décoction des feuilles de cette plante est préconisée dans le traitement des diarrhées infantiles.

Dans la région sud de la Côte d'Ivoire, cette décoction de feuilles serait antipaludique tandis qu'au centre, elle serait antidiabétique, antihypertensive et utilisée contre l'anémie et la constipation (LOROUGNON, 1995).

Des études ethnobotaniques et floristiques menées par ADJANOHOUN et coll. au Togo (1986), en République populaire du Congo (1987), au Bénin (1989), il est rapporté plusieurs usages de Jatropha gossypifolia.

Ainsi, au Togo, le suc des feuilles est donné en boisson contre l'anémie ou l'asthénie sexuelle. Le décocté aqueux des feuilles, pris en bain de vapeurs ou en boisson, abaisse la température corporelle en cas d'hyperthermie et soigne la toux, les coliques intestinales et le diabète. En cas de vomissements, la décoction des feuilles de Jatropha gossypifolia associées à celles de Musa sapientum, est donnée en boisson. Le décocté des feuilles et des racines associées aux feuilles de Cassia occidentalis est utilisée en inhalation ou en boisson contre les crises convulsives.

Au Bénin, l'association de 2 poignées de feuilles de Jatropha gossypifolia à un bulbe de Allium sativum épluché, mis en décoction, donne une solution indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Selon IRWINE (1961), le décocté des écorces de tiges est utilisé au Nigeria pour ses vertus vermifuges et purgatives. Ce même auteur rapporte qu'au Ghana, le jus des feuilles soigne les irritations des langues chez les enfants. De même, l'huile des graines de Jatropha gossypifolia fortement purgative et émétique, est employée en Jamaïque à des fins d'empoisonnement.

Jatropha gossypifolia posséderait des propriétés antibiotiques, antileucémiques et insecticides (GBEASSOR et coll., 1989 ; PRASAD et coll., 1992; de SOUZA et coll., 1993).

c. Données chimiques et pharmacologiques

Des travaux réalisés sur Jatropha gossypifolia ont permis d'isoler des molécules appartenant à des groupes chimiques variés.

Des anthocyanes et des flavonoïdes ont été isolés des feuilles (PRASAD et coll., 1992). Des terpènes tels que la jatrophone et ses dérivés (jatropholone A, B et C; α et β hydroxyjatropholones) ont été mis en évidence dans les racines, les feuilles et les graines (TINTO et coll., 1972; LILLEHAUG et coll., 1973 ; PURUSHOTHOMAN et coll., 1979; TAYLOR et coll., 1983 ; PRASAD et coll., 1992).

Les graines de Jatropha gossypifolia contiennent 41,32% de carbohydrates, 13,41% de protéines et 35,44% lipides. Parmi les onze (11) acides gras caractérisés dans l'huile des graines, les plus représentés sont l'acide oléique (31,355%), l'acide palmitique (20,9%), l'acide stéarique (15,65%), l'acide caprilique (10,45%) (OGBOBE et AKANO, 1993).

Les études pharmacologiques sur cette plante sont peu nombreuses.

TAYLOR et coll.(1983) ont montré que la jatrophone, principe isolé de l'extrait éthylique des racines , possède une activité cytotoxique et anticancéreuse. Elle inactive la RNA-polymérase DNA-dépendante (RNA-nucléotidyl-transférase) de Escherichia coli (LILLEHAUG et coll., 1973).

Par ailleurs, GBEASSOR et coll. (1989) ont rapporté que 30 μ g éq.m.v./ml de l'extrait aqueux de Jatropha gossypifolia inhibent, à 100% le développement, in vitro, de Plasmodium falciparum.

Enfin, de SOUZA et coll. (1993) rapportent qu'aux doses de 12,5 à 37,5 mg éq.m.v./ml, l'extrait aqueux inhibe la croissance de Staphylococcus aureus (80 à 99%) et de Candida albicans (80 à 99%).

2. Animaux

Les animaux utilisés comprennent des grenouilles (Rana occipitalis), des cobayes (cavia porcellus) pour les expériences sur le potentiel d'action (P.A.) cardiaque. Des cobayes et des lapins (Oryctolagus cuniculus) sont utilisés dans l'étude de la pression artérielle. L'étude de la toxicité aiguë est réalisée sur des souris blanches de souche Swiss. Elles proviennent de l'élevage de l'Institut Pasteur d'Abidjan. Pendant leur séjour à l'animalerie du Département de Biologie et Physiologie Animales, les souris et les lapins sont nourris aux granulés Ivograin (station de Layo).

Les cobayes et les grenouilles livrés à l'animalerie, subissent une adaptation d'au moins une semaine avant leur utilisation. Les cobayes sont nourris aux feuilles de Graminées (Panicum maximum). Les grenouilles séjournent dans un bac contenant de l'eau renouvelée par un jet continu.

II. SOLUTIONS PHYSIOLOGIQUES

Les solutions physiologiques utilisées sont préparées à partir de solutions mères dont les compositions sont indiquées dans le tableau suivant :

tableau I: Composition des solutions mères utilisées pour la préparation des solutions de référence.

Substances	Quantité en g/l	P.M.	Quantité en mM
NaCl	80	58,44	1368,92
KCl	20	74,56	268,24
CaCl ₂	20	110,99	180,20
H ₂ PO ₄ Na	15	156,01	96,15
HCO ₃ Na	14	84,01	166,65
MgCl ₂	10	203,31	49,186

1. Solution de référence du type Mac Ewen

Les organes des Mammifères, sont maintenus en suivie dans la solutions physiologique de type Mac Ewen, à pH = 7,4 et à 35°C.

Un barbotage de carbogène (95% O₂ ; 5% CO₂) est nécessaire pour assurer l'oxygénation des organes isolés.

La composition du Mac Ewen de référence est donnée dans le tableau suivant:

III. MÉTHODES EXPÉRIEMENTALES

1. Méthode de préparation de l'extrait aqueux de *Jatropha gossypifolia* (JAT)

Les organes de la plante utilisés sont les feuilles. Après séchage, ces feuilles sont réduites en poudre (fig.7).

200 g de broyât sont prélevés dans un Erlenmayer. 1 litre d'hexane, solvant apolaire, est ajouté pour extraire la fraction hexanique. Le filtrat obtenu après 24 heures est une suspension hexanique susceptible de contenir des substances telles que la chlorophylle, les huiles essentielles, les terpénoïdes, ... Cet extrait hexanique n'est pas utilisé dans notre étude.

Le culot recueilli est séché afin d'évaporer tout l'hexane. Le résidu est repris à l'eau pour une macération. A l'aide d'un agitateur magnétique, l'ensemble ainsi mis à macérer est agité pendant 24 heures. La solution obtenue est filtrée sur du papier filtre. Le filtrat aqueux obtenu contient les molécules hydrosolubles.

Un rotavapor de type Buechi permet d'évaporer l'eau du filtrat et de récupérer, dans un ballon, un extrait sec. Cet extrait est pesé et utilisé, dissout selon les concentrations voulues pour les différents tests. Il est conservé au congélateur.

Figure 7 : Schéma synoptique de préparation de l'extrait aqueux de Jatropha gossypifolia (JAT)

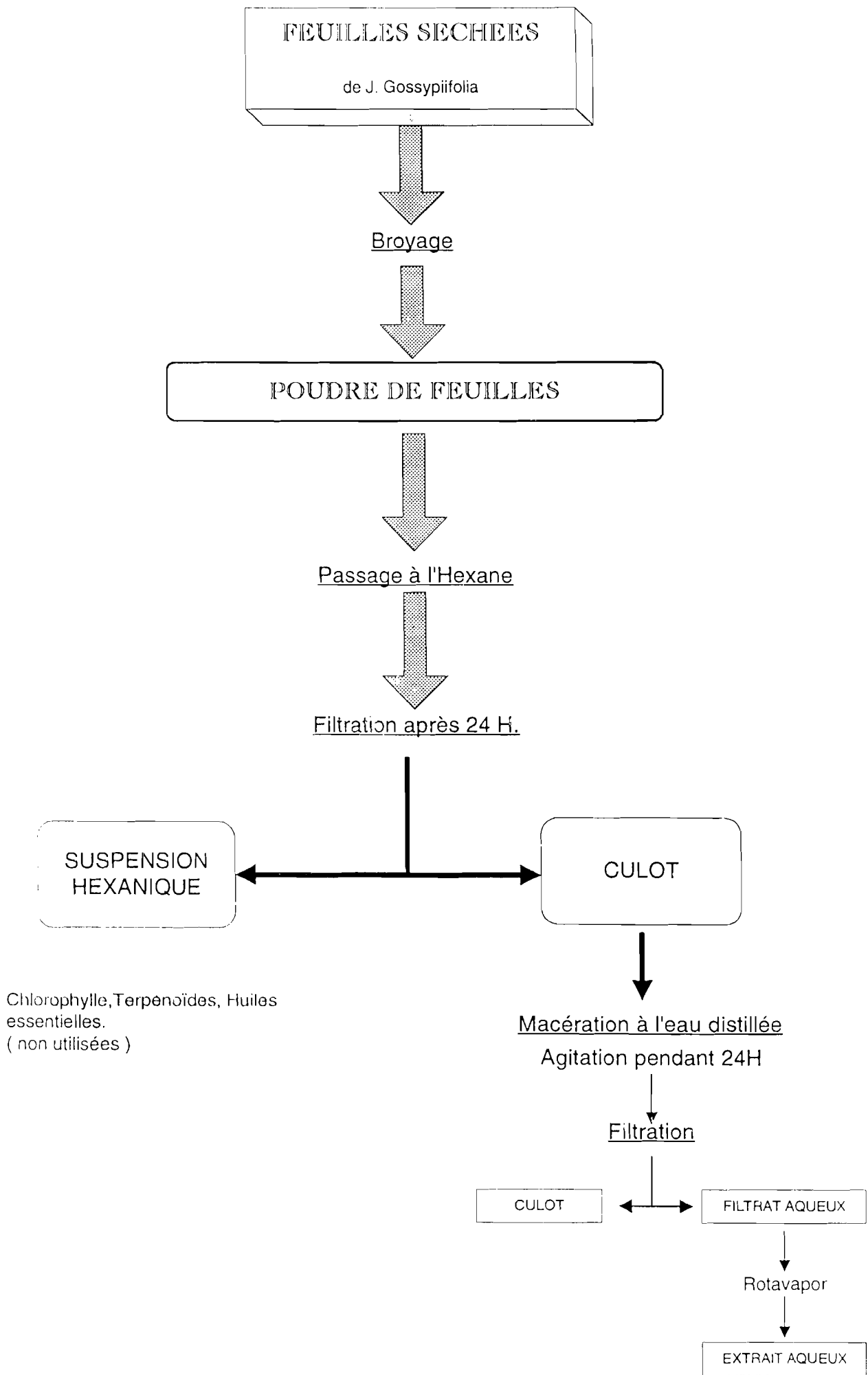


Figure 7

2. Méthode d'étude de la toxicité aiguë

a. Répartition des souris et injection de JAT.

Plusieurs lots de 10 souris sont constitués. Après avoir déterminé leurs poids moyens, une dose connue de l'extrait est administrée, par voie intrapéritonéale (I.P.). Les souris d'un lot donné reçoivent la même dose dans un volume de 0,5 ml.

Les taux de mortalité sont déterminées au bout de 24 heures. Cette étape de l'étude permet de différencier deux doses limites provoquant 100% et 0% de mortalité. A partir de ces doses, des dilutions intermédiaires sont effectuées pour la recherche de la DL₅₀.

b. Détermination de la DL₅₀

Deux méthodes ont été utilisées pour déterminer la DL₅₀

b.1. Méthode graphique ou méthode de Miller et Tainter

Les pourcentages de souris mortes obtenus dans chaque lot serviront à tracer la courbe de mortalité en fonction de la dose administrée, exprimée en g/kg de poids corporel (g/kg p.c.). Les paramètres toxicologiques seront ainsi déterminés graphiquement.

Dans notre étude, le paramètre à déterminer est la dose létale 50 % (DL₅₀).

Elle correspond à la dose d'une substance entraînant la mort de la moitié des animaux d'un groupe qui reçoit cette dose.

Sur une courbe sigmoïde, linéarisée par utilisation de coordonnées Log-Probit, la DL₅₀ est l'abscisse du point correspondant à 50 % de mortalité (en unités probits).

b.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 est administrée, aurait survécu à toute dose inférieure à celle-ci.

- Tout animal ayant succombé à une dose qui lui est administrée aurait succombé à une 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 encore observés aux doses supérieures.

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

La DL₅₀ est calculée par interpolation :

$$DL_{50} = \frac{50(X_2 - X_1) + (X_1 Y_2 - X_2 Y_1)}{Y_2 - Y_1}$$

Avec : X₁ = Dose inférieure encadrant la DL₅₀.

X₂ = Dose supérieure encadrant la DL₅₀.

Y₁ = Pourcentage de mortalité correspondant à X₁.

Y₂ = Pourcentage de mortalité correspondant à X₂.

Il est à noter qu'au cours de cette étude de toxicité, les signes de souffrance et tout autre comportement précédant la mort des animaux sont observés.

3. Technique d'étude de la pression artérielle

a. Enregistrement de la pression artérielle par la méthode du polygraphe Beckman

La méthode utilisée est celle dite sanglante.

L'animal est anesthésié avec de l'éthyl-uréthane à 20% à raison de 1 g/kg p.c. Une fois l'animal endormi, il est placé en décubitus dorsal sur une table à dissection. Ses pattes sont tendues par des ficelles reliées à la table (fig.8).

Le cou est alors disséqué et la veine jugulaire est repérée. Elle est dégagée de toute adhérence tissulaire. A l'aide de deux (2) fils passés sous le vaisseau, une ligature est réalisée en aval et une boucle en amont. Une héli-section permet de canuler la jugulaire à l'aide d'un cathéter en polyéthylène rempli de Mac Ewen hépariné. La boucle réalisée est alors fermée. Cette voie sert à l'administration, à l'animal, des différentes substances à tester.

Une des carotides est ensuite mise à nue. Elle est dégagée de toutes ses adhérences tissulaires et des nerfs. Elle est facilement reconnaissable à sa taille et à sa couleur rouge. Sa canulation est réalisée de la même manière que celle de la jugulaire. A la seule différence qu'un clamp est posé en amont, empêchant ainsi une hémorragie. Une fois l'intubation terminée, et le fil bien resserré sur la canule, le clamp est retiré. La canule, remplie de solution de Mac Ewen hépariné est reliée à un capteur de pression. Les oscillations de la pression artérielle sont transmises par le capteur à un polygraphe BECKMAN R 611. Un styilet inscripteur du polygraphe enregistre, sur papier "Alvar" la pression artérielle globale, le niveau systolique (maxima) et le niveau diastolique (minima) de la pression artérielle ainsi que les pulsations cardiaques. La vitesse de déroulement du papier est sélectionnée (5 mm/seconde).

Figure 8 : Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle de cobaye

1. Cobaye
2. Table de dissection
3. Cathéter introduit dans la carotide
4. Seringue servant à réaliser la surpression
5. Capteur de pression
6. Cathéter et seringue servant à injecter les solutions test
7. beckman
8. Moteur
9. Encrier
10. Stylet inscripteur
11. Papier
12. Roue de déroulement du papier
13. Boutons de sélection des vitesses
14. Source d'alimentation

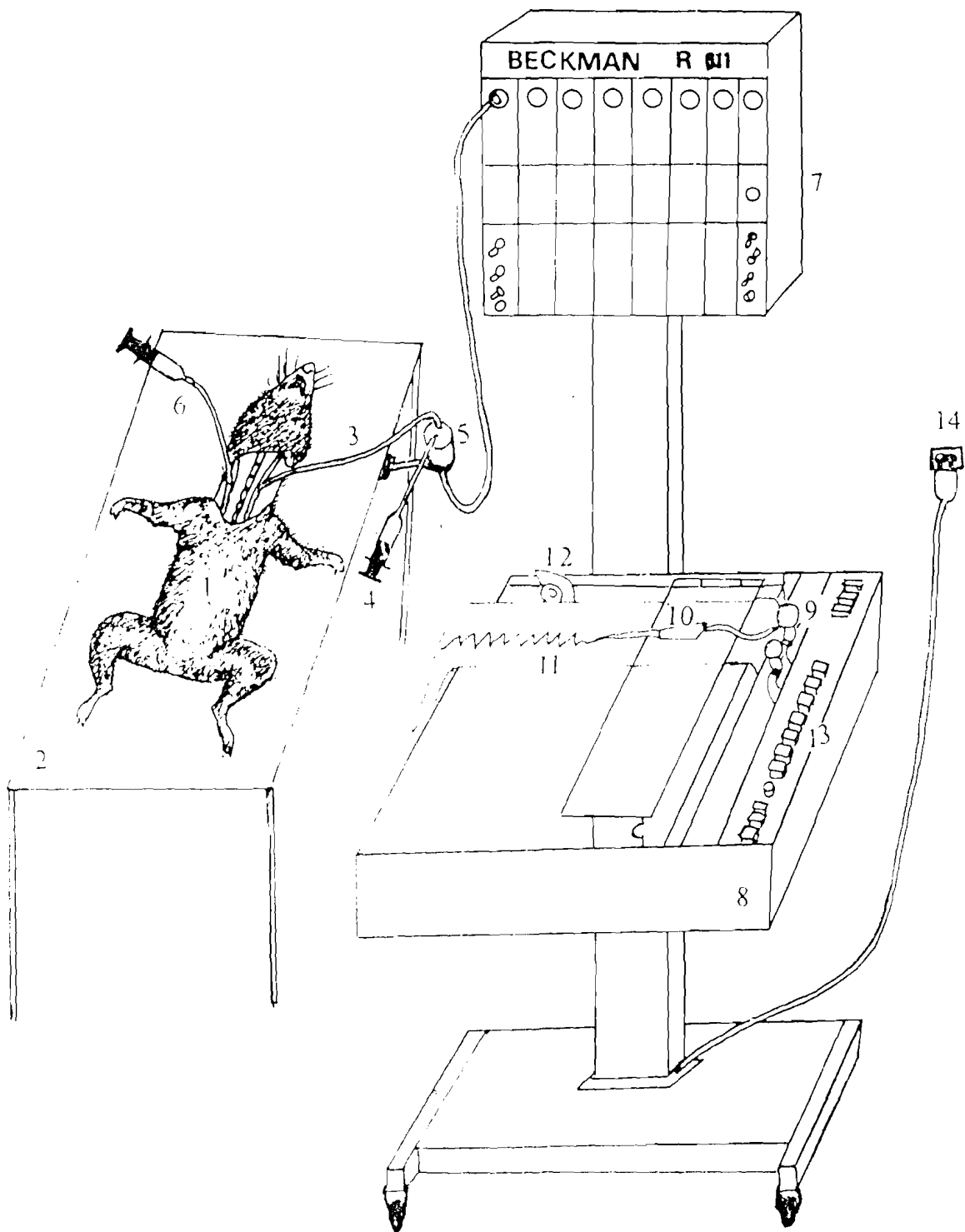


Figure 8

b . Enregistrement de la pression artérielle par la méthode de Ludwig

L'appareil utilisé pour l'enregistrement de la pression artérielle est un manomètre de Ludwig comportant un tube en U dont les deux branches contiennent du mercure. Dans la branche gauche repose, à la surface du mercure, un flotteur surmonté d'une tige métallique au sommet de laquelle est fixé un stylet inscripteur. Ce stylet marque le tracé de la pression artérielle sur un cylindre enfumé et entraîné par un moteur (fig. 9).

La branche droite comporte deux ouvertures reliées à des cathéters. Le premier cathéter est relié à une seringue qui permet de remplir toute la branche, au-dessus du mercure, de solution physiologique de référence héparinée et de créer la surpression. Le second cathéter sert à intuber la carotide dont la pression est mesurée.

Pour réaliser la surpression, le second cathéter est plongé dans un bêcher contenant la solution physiologique héparinée. La solution est aspirée à l'aide d'une seringue jusqu'à ce que toute la branche droite du tube soit entièrement remplie de la solution. Une pince est alors fermée sur ce cathéter. On pousse ensuite le piston de la seringue reliée au premier cathéter. On crée ainsi une surpression qui fait remonter le mercure dans la branche gauche du manomètre. Une pince est alors serrée sur le cathéter et le niveau de référence de la pression, correspondant au niveau du mercure de la branche gauche sur lequel repose le flotteur, est repéré.

Après la réalisation de la surpression, on intube la carotide qui permettra l'enregistrement de la pression carotidienne.

Le lapin est anesthésié à l'éthyle uréthane à 40% à raison de 1 g/kg p. c. et placé en décubitus dorsal. Les poils sont tondus au niveau du cou. La dissection du cou permet de mettre à nue une des carotides. La carotide est ensuite intubée, en direction du coeur, à l'aide du second cathéter rempli de Mac Ewen hépariné.

La canulation de la carotide permet au sang d'être en contact avec le Mac Ewen contenu dans la branche droite du tube en U. Lorsqu'on met le tambour en marche, le niveau de référence de la pression artérielle est inscrit par le stylet sur le cylindre. Lorsqu'on ouvre la pince, on observe une chute du stylet inscripteur. La dénivellation provoquée par cette chute correspond à la pression artérielle de référence; et on enregistre le tracé normal de la pression artérielle. Toute variation de la pression au niveau de la carotide est transmise au liquide physiologique de la branche

droite puis à la branche gauche du tube en U grâce au mercure. Le flotteur reposant sur le mercure subit les mêmes variations qui sont ainsi inscrites, par le stylet sur le papier d'enregistrement.

La dissection de la face externe de la cuisse met à nue la veine saphène. Une hémisection est pratiquée sur cette veine pour y introduire un cathéter relié à une seringue contenant du Mac Ewen hépariné. Cette voie sert à l'injection des substances pharmacologiques à tester.

4. Technique d'étude des activités électrique et mécanique du coeur isolé

Cette étude est réalisée sur les coeurs de grenouille et de cobaye.

a. Prélèvement du coeur

a.1. Grenouille.

La grenouille est décérébrée et déméduillée. La cage thoracique est ouverte et le coeur dégagé de son péricarde. Un fil de tresse est passé sous la veine cave postérieure et un noeud lâche réalisé. Une hémisection de cette veine permet de l'intuber à l'aide d'une canule remplie de solution physiologique de type Ringer. La ligature est pratiquée sur la canule et le coeur est détaché du reste du corps.

La canule est ensuite fixée à un système de perfusion de type LANGENDORFF (1895). le débit de perfusion est réglé tout en évitant toute surcharge cardiaque (0,7 à 1 ml/mn).

a.2. Cobaye

Le cobaye étant un homéotherme, l'intubation et l'ablation du coeur entier sont réalisées sur l'animal anesthésié et placé sous respiration artificielle assurée par une pompe à air de marque B. BRAUN, type 1904.

La trachée artère, mise à nue et hémisectionnée est canulée et reliée à l'appareil BRAUN qui assure la respiration artificielle.

Un plastron thoracique est découpé pour mettre à nue le coeur. Le péricarde est dégagé et l'artère aorte est repéré. Ce vaisseau est canulé. Le coeur est rapidement détaché du reste du corps et ensuite fixé sur le système de perfusion. La solution physiologique utilisée, pendant la dissection et le transfert du coeur, est une solution du type Mac Ewen.

Figure 9: Dispositif expérimental permettant l'enregistrement de la pression artérielle de lapin.

1- Canule pour l'intubation de la carotide

2- Manomètre de Ludwig

3- Stylet inscripteur de la pression artérielle

4- Cylindre enregistreur

5- Moteur

6- Seringue permettant de faire la surpression.

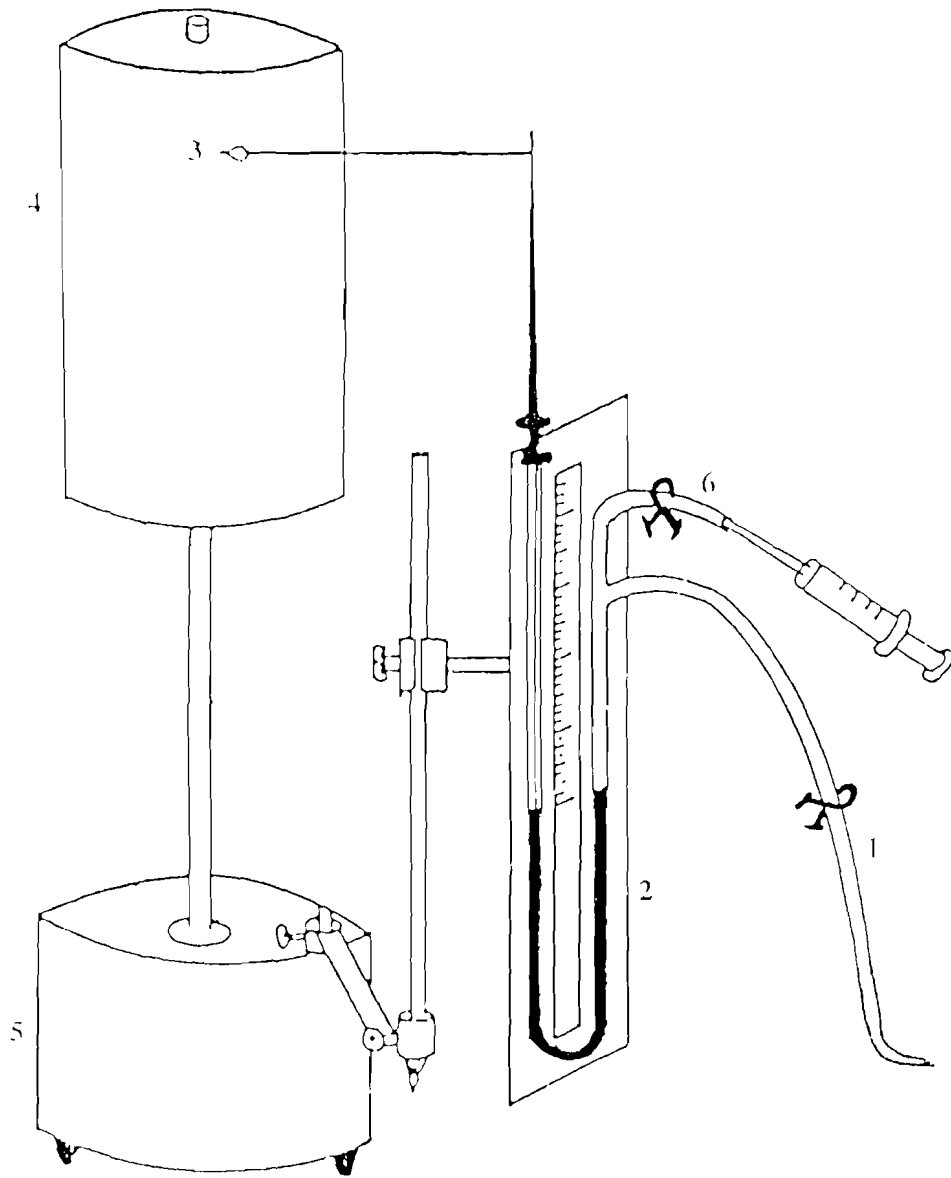


Figure 9

b. Dispositif expérimental

Il comprend (fig.10):

- un système de perfusion
- une cuve expérimentale
- un appareillage d'enregistrement.

b.1. Le système de perfusion

Il comprend plusieurs vases ou godets contenant le liquide physiologique. La solution contenue dans les godets est soumise à un barbotage de carbogène (95% O₂ ; 5% CO₂) pour le coeur isolé de cobaye.

Par un système de tubes en serpentins traversant un bain-marie, les différentes solutions alimentent une cuve d'intubation contenant l'organe. Les godets sont reliés à la canule par un robinet à voies multiples (4 voies).

Ce robinet permet le passage en remplacement d'une solution par une autre sans espace mort. Le débit de perfusion continue du coeur est de 0,7 à 1 ml/mn.

b.2. La cuve expérimentale

La cuve expérimentale en Plexiglas est placée dans un bain-marie. elle comporte le robinet auquel est fixée la canule qui, une fois en place, repose selon un axe oblique. Cette position permet une meilleure pénétration de la micro électrode d'enregistrement (AKA, 1980).

b.3. L'appareillage d'enregistrement

L'activité mécanique est enregistrée à l'aide d'un transducer de force de type FTO3 comportant un crochet relié à l'apex du coeur. Le transducer, dont le fonctionnement repose sur celui du pont de Wheaston, est alimenté par une pile de 4,5 Volt.

Le potentiel d'action (P.A) est enregistré par une micro électrode d'après les techniques décrites par LING et GERARD, (1949); CORABŒUF et WEIDMAN, (1949).

Les micro électrodes sont étirées par une étireuse KADJI (4j). Les tubes de verre utilisés comportent des microfibres incorporées de Clark Electromédical Instruments. Elles sont remplies d'une solution de référence d'AgCl 3M par capillarité et à froid. Ces électrodes sont utilisées, accrochées à un micromanipulateur par l'intermédiaire de deux fils d'argent : l'un de 100 µm de diamètre et l'autre de 25 µm de diamètre, soudés bout à bout. C'est le montage souple de WOODBURY et BRADY (1956) (AKA, 1980). Le fil d'argent de 100 micron est introduit dans la lumière du tube étiré et le second fil fixé au micromanipulateur,

**Figure 10 : Dispositif d'enregistrement des activités
électrique et mécanique du coeur isolé**

- 1 . cuve à coeur isolé
- 2 . robinet à voies multiples
- 3 . coeur
- 4 . godet contenant le liquide physiologique
- 5 . microélectrode
- 6 . transducer de force
- 7 . cathode follower
- 8 . micromanipulateur
- 9 . boîte d'alimentation
- 10 . oscilloscope
- 11 . électrode indifférente
- 12 . pile (6 Volts)
- 13 . pompe à vide
- 14 . thermostat
- 15 . thermomètre

D'après ROCHETAING (1982) modifié par TRAORE

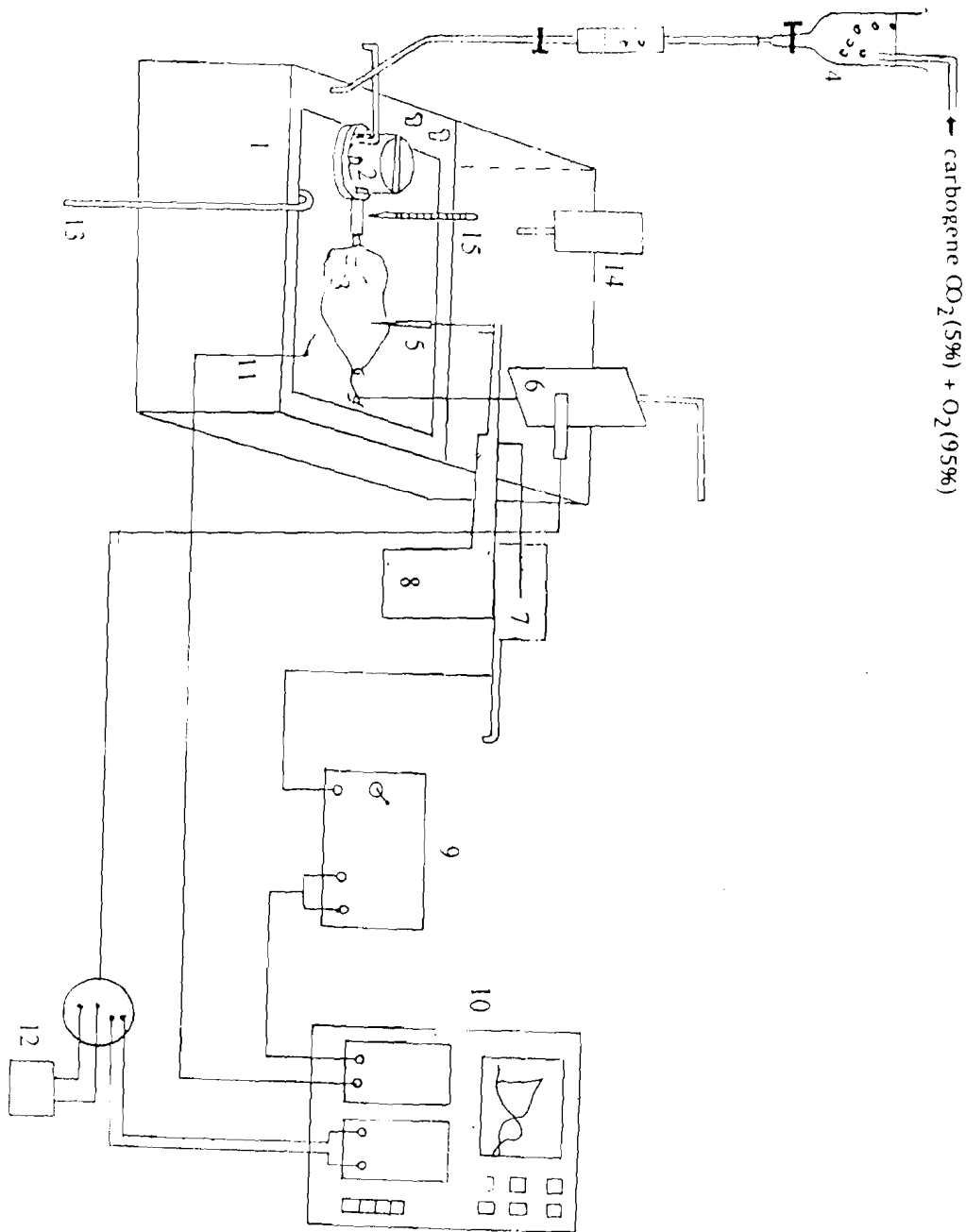


Figure 10

assurant ainsi la souplesse du système.

La micro électrode a une résistance élevée (10 à 15 mégOhm). Son emploi nécessite un changeur d'impédance ou "cathode follower" entre l'électrode et l'oscilloscope.

Les phénomènes bioélectriques sont visualisés sur l'écran d'un oscilloscope cathodique de type TEKTRONIX 5111.A à mémoire. L'amplification et la vitesse de balayage du spot sur l'écran sont choisies sur une gamme de commande de ces paramètres. Dans notre étude la sensibilité utilisée est 20 mV/cm et la base de temps est 0,5 s/cm ou 0,2 s/cm.

Une caméra Alvar Cathomatic assure la photographie des phénomènes suivant deux modes : les modes "continu" et "pas à pas".

En mode "continu", le spot est fixé sur l'écran de l'oscilloscope tandis que le film est en déroulement continu selon une vitesse choisie. En mode "pas à pas" le film est arrêté et le spot en balayage.

Les films utilisés sont de type "Eastman Kodak Plus-X" ou "Kodak Tmax 100 Professionnal".

Au cours de nos expériences, le coeur est entraîné par son rythme automatique propre.

5. Contrôle statistique

Nos résultats portent sur de petits échantillons où $n \leq 8$. Ils sont exprimés sous forme de moyenne, $\bar{X} \pm E.S.M.$ (erreur standard sur la moyenne). $E.S.M. = \frac{t.s}{\sqrt{n}}$, les observations moyennes s'écrivent alors sous

la forme : $\frac{\bar{X} \pm t.s}{\sqrt{n}}$

avec t = valeur lue sur la table de Student à $(n-1)$ degrés de liberté (ddl) au risque $\alpha = 5\%$ et s = écart-type estimé sur l'échantillon.

Le coefficient de variation (Cv) se rapportant aux pourcentages de variations est calculé de la façon suivante :

$Cv = \frac{s}{\bar{X}}$. Il est exprimé en %.

RÉSULTATS

A. ESSAIS PHARMACOLOGIQUES SUR L'ANIMAL ENTIER

L'étude de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux de Jatropha gossypifolia est réalisée dans le but de préciser la limite de toxicité et de la virulence de cet extrait sur les souris. Le paramètre toxicologique mis en évidence dans notre étude est la dose létale 50 % ou DL₅₀.

I. ÉTUDE DE LA TOXICITÉ AIGUË DE L'EXTRAIT AQUEUX DE JATROPHA GOSSYPIFOLIA (JAT)

1. Action doses-réponses de JAT sur des lots de souris blanches

Sept (7) lots de 10 souris ont été nécessaires pour cette étude de la toxicité.

L'injection de JAT à des doses croissantes (10^{-6} g/ml à 10^{-1} g/ml) aux 10 souris de chaque lot, provoque un état d'agitation des animaux dès les premiers instants. Des déplacements fréquents dans la cage, des torsions du corps et un relâchement du train arrière sont observés ensuite.

15 à 20 minutes après l'injection, les mouvements respiratoires s'accroissent avec l'apparition de gasps, puis les souris deviennent moins agitées.

C'est à partir de la dose 8.10^{-3} g/ml et après 24 heures d'observation que l'on enregistre des mortalités. Les taux de mortalité croissent avec l'augmentation des concentrations; soit 25% à 10^{-2} g/ml jusqu'à 100% à 10^{-1} g/ml. Pour les doses élevées allant de 6.10^{-2} g/ml à 10^{-1} g/ml, la mortalité survient dès les premières minutes après l'injection et le taux de mortalité atteint 100% au bout de 30 minutes seulement.

Les valeurs obtenues et notées après 24 heures d'action permettent une représentation graphique du taux de mortalité en fonction des doses de JAT utilisées.

2. Détermination de la DL₅₀ de JAT par la méthode graphique

Les pourcentages de mortalité des souris sont portés en ordonnées sur une échelle logarithmique en fonction des doses de JAT exprimées en mg/kg p.c. (tableau IV).

Tableau IV: Tableau indiquant les doses de JAT (en mg/kg p.c.) et les taux de mortalité de lots de 10 souris correspondants.

LOTS	I	II	III	IV	V	VI	VII
Doses(mg/kg)	197,14	204,11	213,7	216,7	410	898,9	1239
Mortalité(%)	0	20	25	45	61	95	100

La droite obtenue avec les points expérimentaux permet la détermination de la DL₅₀. Cette DL₅₀ est la dose de JAT sur l'axe des abscisses qui correspond à 50% de mortalité sur l'axe des ordonnées. La valeur de la DL₅₀ notée est égale à 305 mg/kg p.c. (fig.11)

$$y = -225,00 + 107,36 \cdot \text{LOG}(x) \quad R^2 = 0,888$$

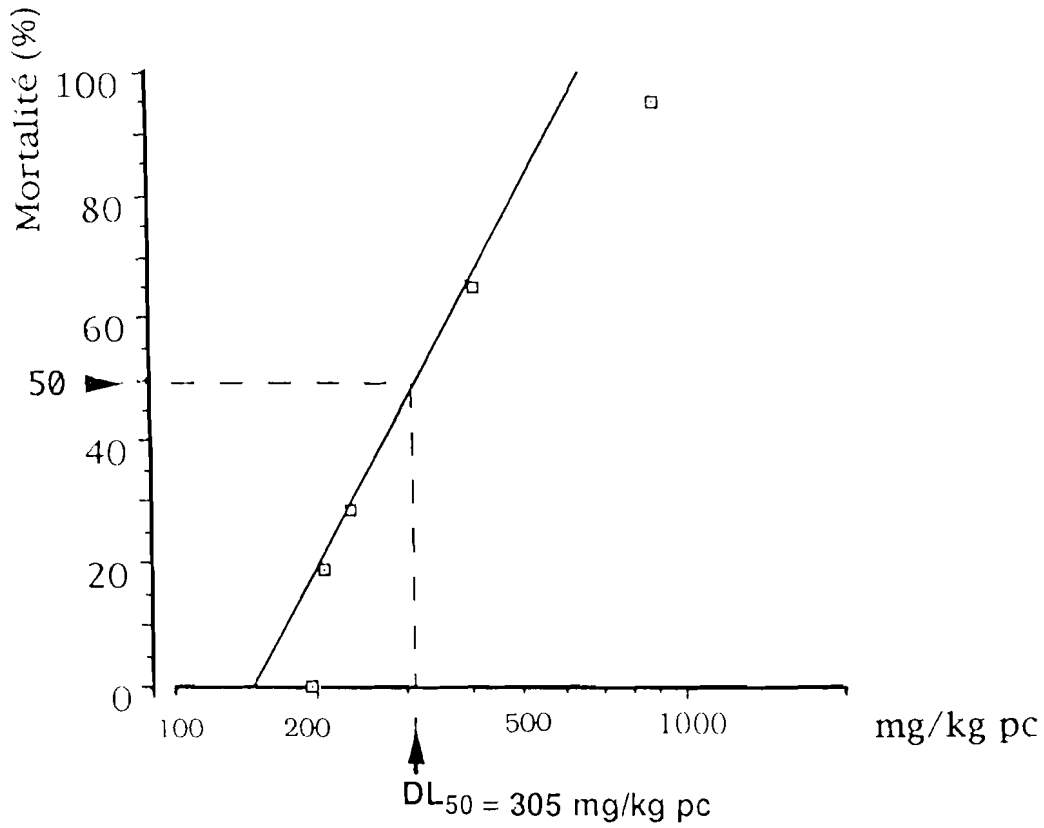


Figure 11:

Courbe de toxicité de l'extrait aqueux de *Jatropha gossypifolia* exprimée en pourcentage de mortalité en fonction des doses en mg/kg pc

3. Détermination de la DL₅₀ de JAT par la méthode de calcul

La méthode de détermination de la DL₅₀ par le calcul (méthode de DRAGSTEDT et LANG) est également appliquée dans notre travail. Le tableau ci-dessous indique le nombre de morts cumulés et le nombre de vivants cumulés en fonction des doses injectées aux animaux des différents lots de 10 souris chacun.

Tableau V: Tableau indiquant le nombre cumulé de souris mortes et le nombre cumulé de souris vivantes aux différentes doses de JAT.

Doses de JAT (mg/kg)	197,14 ±20,8	204,11 ±24,6	213,7 ±38,2	216,7 ±26,07	410 ±76,6	898,9 ±54,4	1239 ±48,5
Morts cumulés	0	4±1	5±1	9±1	13±1	19±1	20
Vivants cumulés	20	16±1	14±1	11±1	7±1	1±1	0
Mortalité (%)	0	20 ±2,15	25 ±2,15	45 ±5,10	61 ±2,90	95,4 ±3,5	100

En appliquant la formule de DRAGSTEDT et LANG, où X₂ = 410 mg/kg; dose supérieure à celle qui provoque 50% de mortalité; X₁ = 216,7 mg/kg; dose inférieure à celle qui provoque 50% de mortalité et Y₂ = 65% et Y₁ = 45% sont les taux de mortalité correspondant respectivement aux doses X₂ et X₁,

$$DL_{50} = \frac{50(410 - 216,7) + (216,7 \times 61 - 410 \times 45)}{61 - 45} = 288,67$$

Ces chiffres provenant des mesures de 2 fois 7 lots de 10 souris chacun, les résultats obtenus indiquent une valeur de DL₅₀ de 288,67 ± 58,5 mg/kg p.c.

4. Discussion-Conclusion

Les deux méthodes de détermination de DL₅₀ utilisées donnent des valeurs de DL₅₀ très voisines: 305 mg/kg p.c. et 288,67 ± 58,5 mg/kg p.c.. Ce qui peut être considéré comme un bon indice de précision des résultats obtenus. La méthode dite de DRAGSTEDT et LANG permet de

dire que la DL₅₀ se situe entre 230,2 et 347,2 mg/kg p.c..

La DL₅₀ obtenue avec la méthode graphique se situant entre ces deux valeurs (230,2 < 305 > 347,2), cette valeur est plus plausible lorsqu'on associe les résultats obtenus avec les deux méthodes.

Les données des travaux de DIEZI (1989) précisent que les substances pharmacodynamiques qui ont une DL₅₀ inférieure à 5 mg/kg pc. sont hautement toxiques et celles présentant une DL₅₀ supérieure à 5000 mg/kg pc sont faiblement toxiques.

JAT se situerait dans la gamme de substances à toxicité aiguë élevée ; sa DL₅₀ (305 mg/kg p.c) étant plus proche de 5 mg/kg p.c que de 5000 mg/kg pc.

Les travaux réalisés sur des extraits de plantes antivenimeuses donnent des valeurs de DL₅₀ de 64 mg/kg pc pour Securidaca longepedunculata (KONE, 1980) et 166,66 mg/kg pc pour Cesalpinia bonduc (DATTE, 1996). Ces valeurs rapportées ont révélé également le caractère toxique de ces plantes.

La valeur de DL₅₀ de 305 mg/kg p.c. de Jatropha gossypifolia, plante souvent citée comme antivenimeuse (N'GUESSAN, 1990), indique qu'elle possède des propriétés bioactives doublée d'une toxicité aiguë notablement élevée. Ceci recommande une utilisation de cette plante avec précaution.

Les doses utilisées dans nos expérimentations devront donc être notablement inférieures à 305 mg/kg p.c. et se situer en deçà de 197,14 ± 20,8 mg/kg p.c.

II. EFFETS DE L'EXTRAIT AQUEUX DE JATROPHA GOSSYPIIFOLIA SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

1. Effets des doses croissantes et cumulées de JAT sur la pression artérielle de cobaye

La méthode sanglante est utilisée pour l'étude des effets de JAT sur la pression artérielle chez des cobayes pesant de 400 à 600 g.

Dans cette première expérience, les mesures portent sur la variation de l'amplitude entre le tonus systolique et le tonus diastolique de la pression artérielle (fig. 12).

Les doses croissantes de JAT (10^{-7} g/kg à 10^{-2} g/kg), inférieures à la dose létale 50%, sont injectées au cobaye par la veine jugulaire. Les modifications de l'amplitude entre le tonus systolique et le tonus

diastolique de la pression artérielle provoquées par chaque dose sont notées après 1, 5 et 10 minutes d'action.

Les paramètres hémodynamiques étudiés sont l'amplitude de la variation entre le tonus systolique et le tonus diastolique de la pression, et la fréquence cardiaque.

Chaque pic systolique de l'enregistrement représente une pulsation cardiaque.

Les valeurs témoins de l'amplitude entre le tonus systolique et le tonus diastolique de la pression artérielle (tableau VI) et de la fréquence cardiaque sont respectivement $30,75 \pm 2,9$ mm et $257 \pm 35,2$ cycles/minute (tableau VII).

Les doses de JAT comprises entre 10^{-7} g/kg à 10^{-3} g/kg augmentent de $10,97 \pm 0,19$ % à $19,1 \pm 0,7$ % l'amplitude systole-diastole (tableau VI) et réduisent de 1 à 9 % la fréquence cardiaque (tableau VII). L'observation de l'action de JAT en fonction du temps indique qu'il y a un effet maximum après 5 minutes d'action. Ces effets sont normalement réversibles.

L'administration de doses élevées (10^{-2} g/kg) provoque un accroissement moindre et fluctuant de l'amplitude systole-diastole qui se situe entre 4 et 8 % et en particulier une diminution plus nette de 16,3% de la fréquence cardiaque (fig. 12 et 13 A et B). Dans ce cas les effets de JAT sont difficilement réversibles.

Figure 12

Effets de l'extrait aqueux de *Jatropha gossypifolia* (10^{-7} à 10^2 g/kg) sur
de la pression artérielle de cobaye

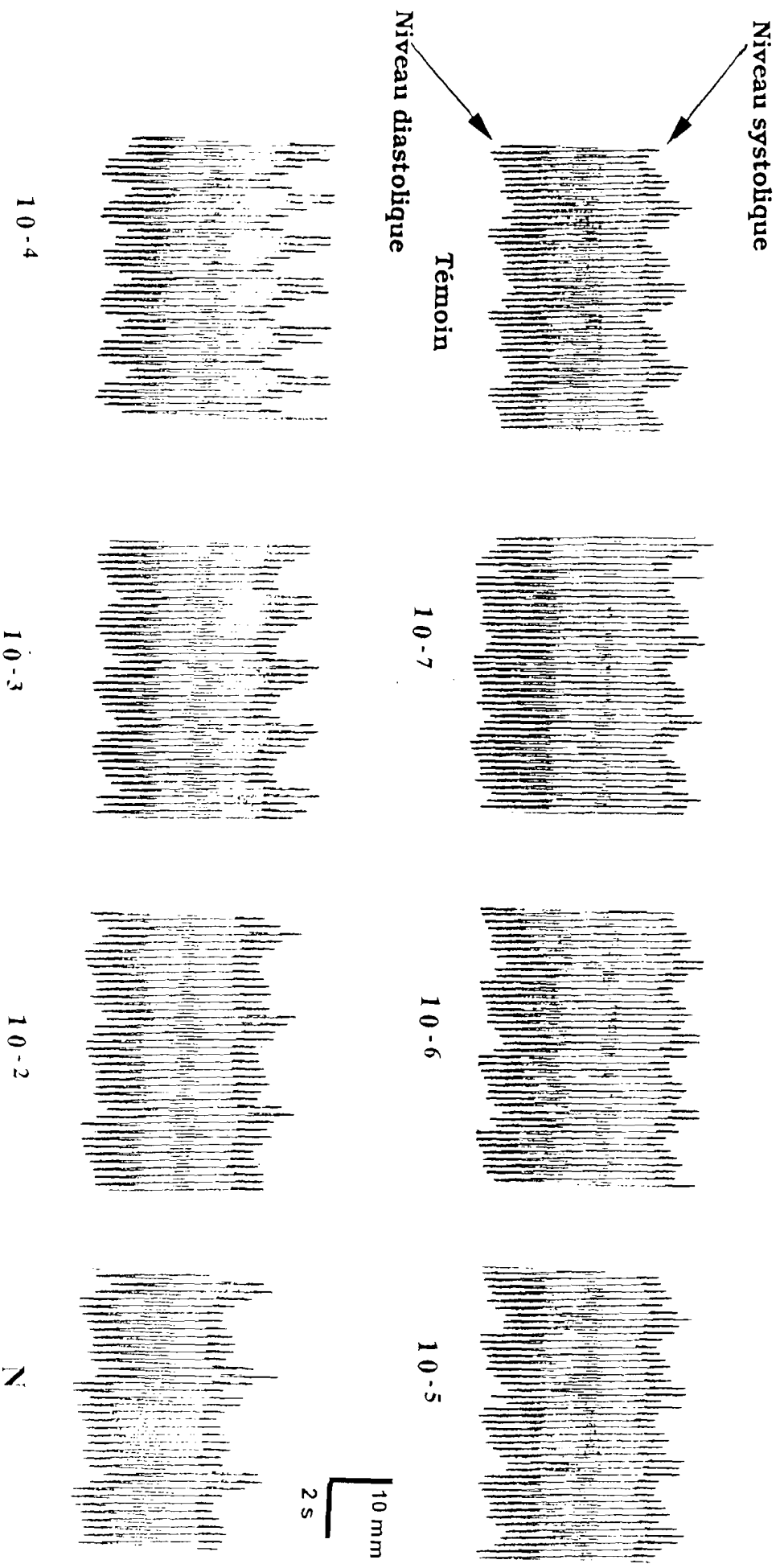


Figure 12

Tableau VI : Effets des doses croissantes et cumulées de JAT sur l'amplitude de la pression artérielle de Cobaye (n=4)

Amplitude(mm) doses(g/kg)	Témoin	1 min	5 min	10 min
10^{-7}	30,75 ± 8,90	36,13 ± 1,97	36,63 ± 2,50	35,13 ± 4,60
10^{-6}	30,75 ± 8,90	36,63 ± 3,24	35,75 ± 4,70	34,75 ± 3,60
10^{-5}	30,75 ± 8,90	36,00 ± 4,90	34,50 ± 6,50	33,25 ± 8,80
10^{-4}	30,75 ± 8,90	34,25 ± 8,14	35,00 ± 8,8	33,75 ± 9,30
10^{-3}	30,75 ± 8,90	35,13 ± 8,70	31,25 ± 8,50	32,50 ± 7,30
10^{-2}	30,75 ± 8,90	32,4 ± 4,90	32,25 ± 8,50	28,50 ± 6,40

Tableau VII: Effets de doses croissantes et cumulées de JAT sur la fréquence cardiaque (n=4).

FC(c/min) doses (g/kg)	Témoin	1 min	5 min	10 min
10^{-7}	257,00 ±35,20	257,50 ±34,50	254,00 ±3,40	254,50 ±29,80
10^{-6}	257,00 ±35,20	253,00 ±23,50	249,50 ±27,67	245,00 ±26,55
10^{-5}	257,00 ±35,20	245,00 ±26,36	238,50 ±26,74	240,50 ±28,50
10^{-4}	257,00 ±35,20	234,00 ±33,80	235,00 ±31,53	233,50 ±35,10
10^{-3}	257,00 ±35,20	231,58 ±30,30	230,00 ±29,24	227,50 ±25,98
10^{-2}	257,00 ±35,20	224,58 ±24,30	222,00 ±26,43	215,00 ±25,90

Figure 13:

Effets de JAT (10^{-7} à 10^{-2} g/kg sur l'amplitude tonus systolique-tonus diastolique de la pression artérielle (A) et la fréquence cardiaque (B) de cobaye en fonction du temps

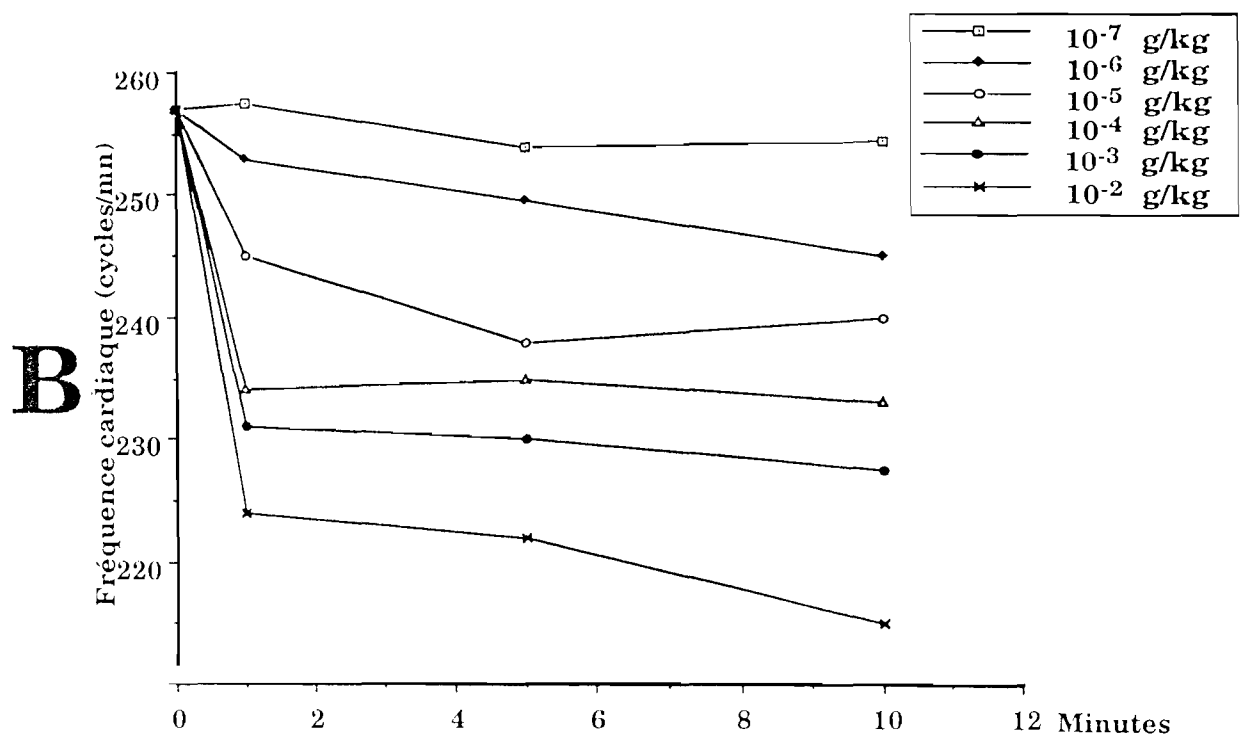
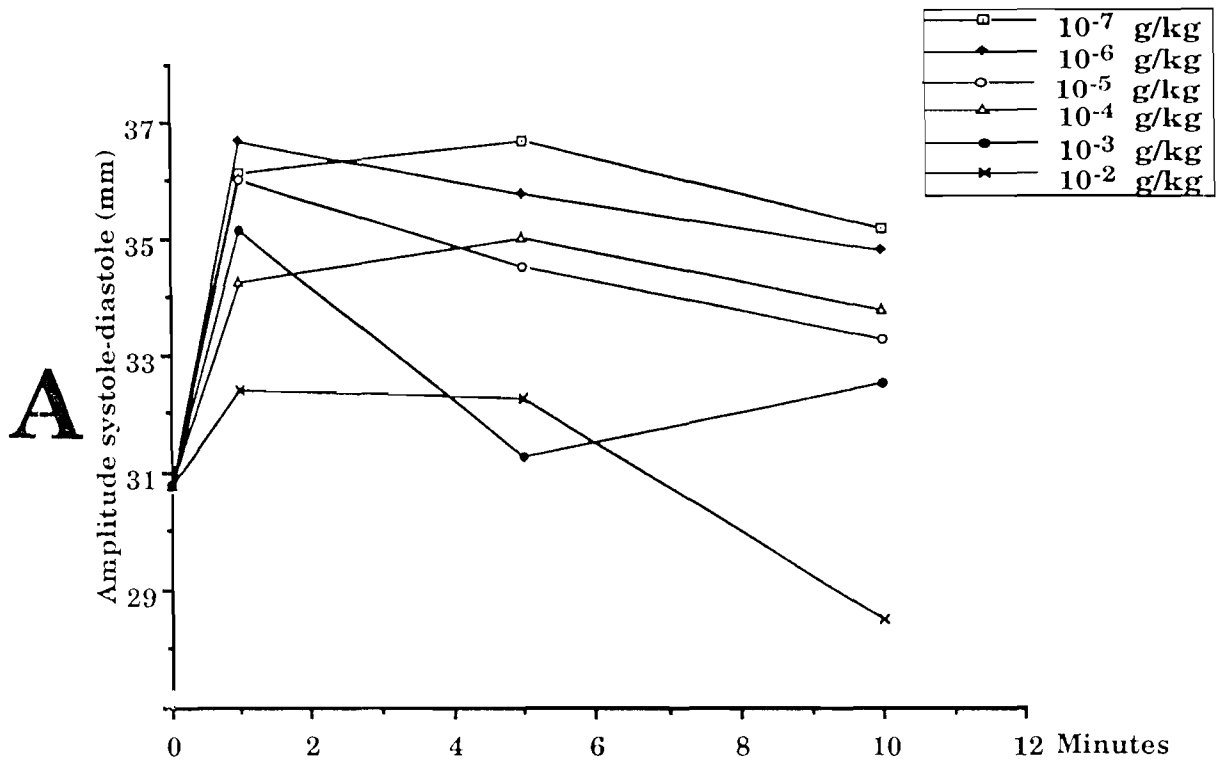


Figure 13

2. Effets d'une dose unique de JAT sur la pression artérielle de cobaye

Dans cette seconde expérience, un cobaye reçoit une dose unique de JAT.

Les effets de la substance sont observés durant une période de 30 minutes.

L'étude des effets des doses de 10^{-6} g/kg, 10^{-5} g/kg et 10^{-4} g/kg permet d'observer un accroissement de l'amplitude systole-diastole de la pression artérielle, respectivement de 22,9% ; 1,2% ; et 9,45%. Ces pourcentages d'augmentation maximum sont notés à 15 minutes d'action de JAT (fig. 14 A).

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, on observe globalement pour les trois doses un faible accroissement jusqu'à 15 minutes d'action puis, une diminution progressive qui peut atteindre jusqu'à 13,23% pour la dose 10^{-6} g/kg (fig. 14 B)

Si dans le cas de la variation de l'amplitude entre le tonus systolique et le tonus diastolique, après une augmentation maximale à 15 minutes, l'on observe un retour au niveau témoin à 30 minutes, pour la fréquence la diminution est poursuivie à 30 minutes.

Tableau VIII: Effet de JAT à 10^{-6} g/kg sur l'amplitude tonus systolique-tonus diastolique de la pression artérielle de cobaye (n=4)

Tps(mn) Paramètres	Témoin	1 mn	5 mn	10 mn	15mn	20 mn	25 mn	30 mn
Amplitude (mm)	30,5 ±3,5	30,5 ±1,5	32,5 ±3,5	35,5 ±6,8	37,5 ±6,9	36,5 ±6,5	34 ±3,7	29,5 ±0,5
FC cycles/mn	257 ±27	257 ±31	258 ±34	257 ±33,7	251 ±26,5	244 ±32	241 ±34,5	223 ±44,5

Tableau IX : Effet de JAT à 10^{-5} g/kg sur l'amplitude tonus systolique-tonus diastolique de la pression artérielle de cobaye (n=4)

Tps(mn) / paramètre	Témoin	1 mn	5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn	30 mn
Amplitude (mm)	28,66 ±2,5	31 ±4,9	28 ±2,44	28,33 ±3,5	29 ±4,1	26,66 ±4,02	26,33 ±4,50	26,66 ±3,09
F.C en cycles/mn	236,7 ±24,56	240 ±27	241,33 ±23	233,3 ±27,8	232 ±26,13	230,6 ±26,94	230,7 ±25,3	227,3 ±22,9

Tableau X : Effet de JAT à 10^{-4} g/kg sur l'amplitude tonus systolique-tonus diastolique de la pression artérielle de cobaye (n=4)

Tps(mn) / paramètres	contrôle	1 mn	5 mn	10mn	15 mn	20mn	25mn	30 mn
Ampl.(mm)	25,35 ±2,63	26,50 ±3,60	27 ±3,9	27,25 ±3,9	27,75 ±2,86	27,75 ±2,27	26,75 ±2,3	27,5 ±3,27
F.C en cycles/mn	249,50 ±21,65	248 ±20,04	241,5 ±28,4	249 ±35,7	249,5 ±41,7	245 ±41,2	248 ±41,1	244,5 ±35,1

3. Effets de JAT sur la pression artérielle de lapin enregistrée par la méthode de Ludwig

Dans cette expérience, l'enregistrement porte sur le niveau de la pression artérielle carotidienne de lapins pesant entre 1500 g et 2000 g. JAT est injectée par la veine saphène.

L'enregistrement de la pression donne un niveau initial situé à 10 ± 1 cm de mercure (figure 15). L'injection de JAT à des doses inférieures de 10^{-6} et 10^{-5} g/kg ne provoque pas de variation notable sur le niveau de la pression. Lorsque JAT est injecté à l'animal à la dose de 10^{-4} g/kg, le niveau de la pression artérielle passe à $13,6 \pm 0,6$ cm de mercure; ce qui correspond à une diminution de $36 \pm 0,04\%$ de la pression artérielle.

Figure 14:
Effets de JAT (10^{-6} , 10^{-5} et 10^{-4} g/kg) sur l'amplitude
tonus systolique-tonus diastolique (A) de la pression artérielle
et sur la fréquence cardiaque (B) de cobaye

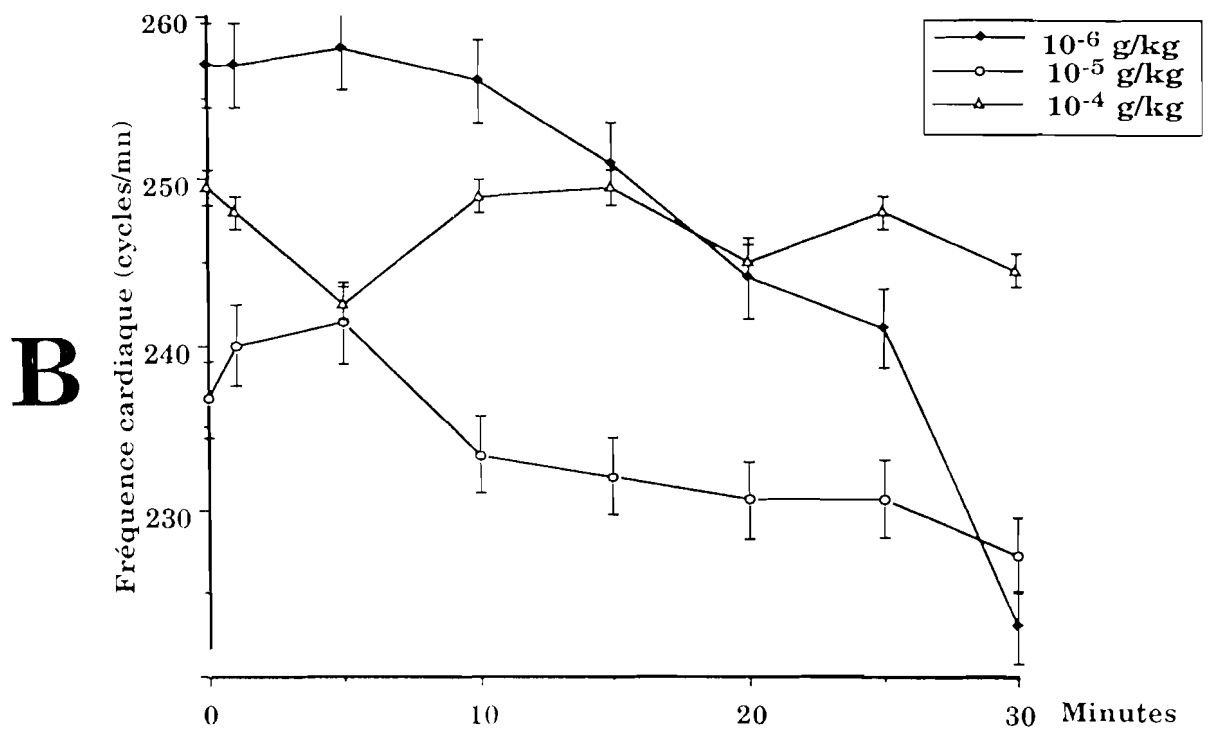
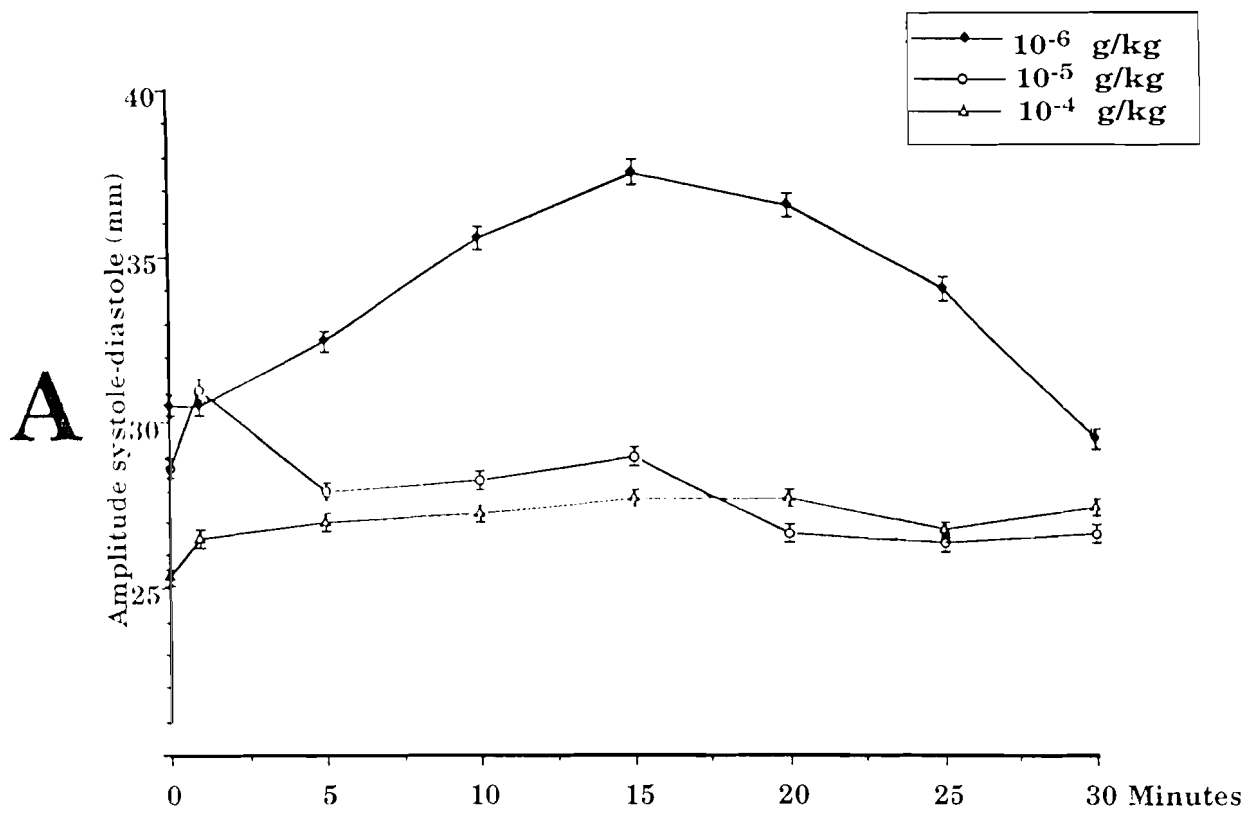


Figure 14

Figure 15.
Effets de JAT (10^{-6} à 10^{-4} g/kg) sur la pression artérielle de lapin

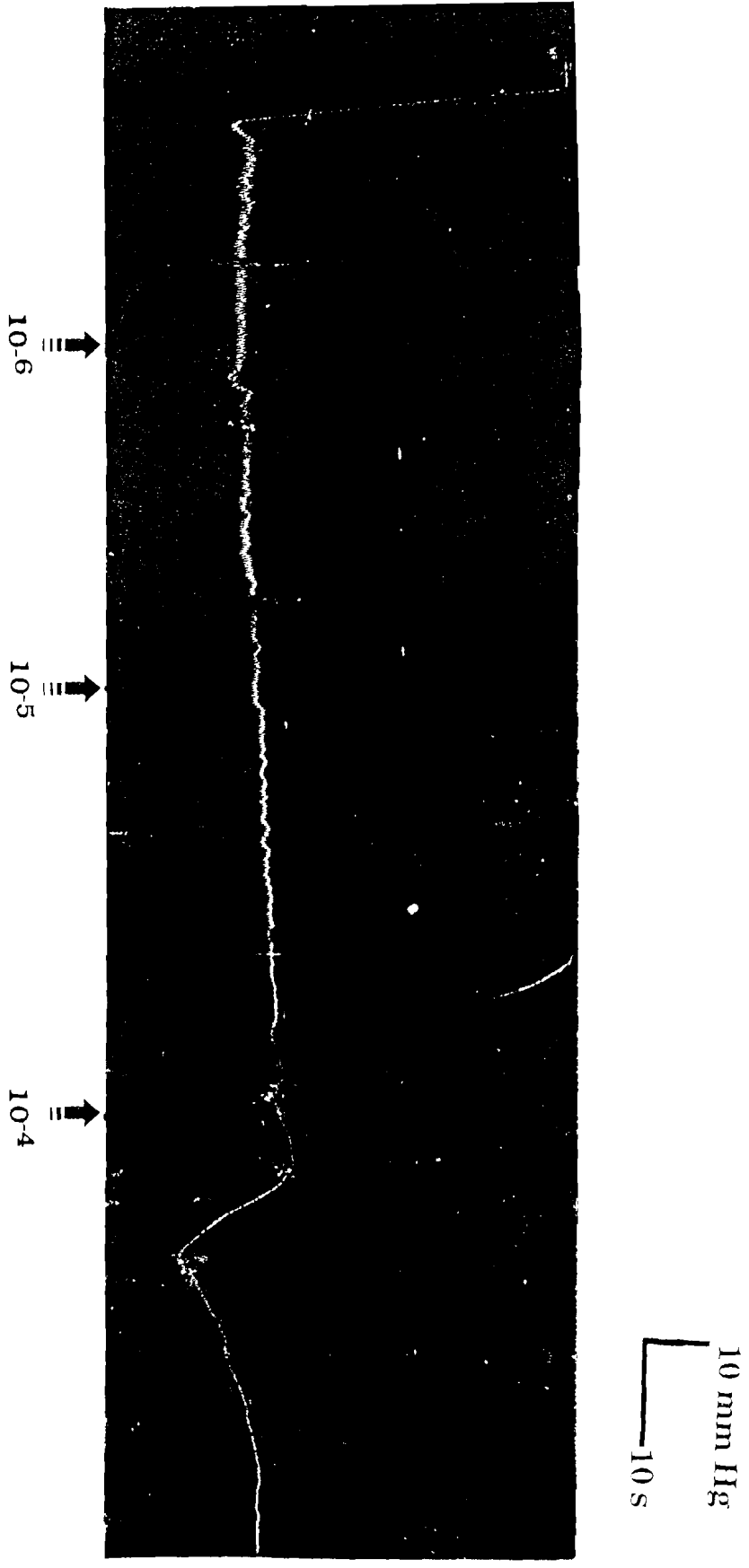


Figure 15

cardiaque serait responsable de l'importante hypotension observée (36%). Ces déductions seraient en accord avec les études de LOROUGNON (1995) qui rapportent que Jatropha gossypifolia est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

L'effet hypotensif observé sous l'action de JAT à la dose de 10^{-4} g/kg indique qu'à cette dose, JAT exercerait une action dépressive sur le coeur.

La dépression du coeur est due soit à une action directe sur le coeur, probablement par modification des mécanismes de transports ioniques; soit par l'intermédiaire du système nerveux végétatif.

Il serait donc judicieux d'étendre notre étude sur le coeur isolé pour tenter de mettre en évidence l'action directe de JAT sur cet organe. Ceci nous amène à étudier les effets de JAT sur les activités électrique et mécanique du coeur isolé de grenouille.

B. ÉTUDE DES ACTIVITÉS ÉLECTRIQUE ET MÉCANIQUE DU COEUR ISOLÉ

L'analyse de l'influence de JAT sur la pression artérielle a révélé l'effet cardiodépressif de cette substance. L'étude qui va suivre doit nous permettre de préciser les modifications induites par JAT sur les activités électrique et mécanique du coeur isolé de grenouille.

Le choix du coeur de grenouille, animal relativement peu sensible aux substances pharmacologiques par rapport aux mammifères se justifie par les caractéristiques électriques particulières de sa cellule cardiaque. En effet, elle présente l'avantage d'avoir au niveau des mécanismes de transports ioniques, des conductances spécifiques bien plus distinctes avec des constantes de temps suffisamment longues (ROUGHIER et coll., 1969; HEMPTINNE, 1971; AKA et LENFANT, 1973).

Les facteurs électriques concernés sont le potentiel de membrane (P.M.) et le potentiel d'action (P.A.) de la cellule cardiaque.

Les caractéristiques mécaniques étudiées sont l'amplitude maximum des contractions et la fréquence cardiaque en fonction des concentrations de JAT contenues dans le milieu physiologique.

I . EFFETS DE JAT SUR LES ACTIVITÉS ÉLECTRIQUE INTRACELLULAIRE ET MÉCANIQUE DU COEUR ISOLÉ

Le potentiel d'action du coeur de grenouille est du type rectangulaire selon la terminologie de CORABŒUF (1963) (KREHER, 1973; AKA et LENFANT, 1973 et AKA, 1980;). Son amplitude varie de 80 à 115 mV et sa durée est d'environ 500 ms. Ce type de PA se retrouve également chez le cobaye et chez le lapin.

Les effets de JAT sont étudiés sur le PA spontané du coeur isolé de grenouille. Les paramètres mesurés sont l'amplitude du PA (APA), la durée du PA à 50% de repolarisation (DPA₅₀) qui correspond sensiblement à la durée du plateau du PA et à 100% de repolarisation (DPA₁₀₀) soit la durée du PA, et la fréquence cardiaque.

1 . Effets de JAT sur le potentiel de membrane (PM) et le potentiel d'action (PA) cardiaque de grenouille

En solution de référence de type Ringer, la valeur du potentiel de membrane (P.M.) est égale à $-87 \pm 11,5$ mV (n = 4).

En présence de JAT et après 5 minutes d'action de la substance, la valeur du PM passe à $-78,9 \pm 9,6$ mV, $-74,5 \pm 9,7$ mV et $-78 \pm 12,7$ mV pour les doses 10^{-3} g/l, 10^{-2} g/l et 10^{-1} g/l respectivement soit un pourcentage de diminution en valeur absolue du PM de 9,19%, 14,36 % et 10,34 % (tableaux XI; fig. 16 B et fig. 17 A). Le retour à la solution physiologique de référence ramène le PM chaque fois à sa valeur initiale.

Tableau XI: Effets de JAT sur le PM (n = 4) à 5 minutes d'action

Doses de JAT (g/l)	PM (mV)	% de diminution
Témoin	$-87 \pm 11,5$	0
10^{-3}	$-78,9 \pm 9,56$	9,19
10^{-2}	$-74,5 \pm 9,7$	14,36
10^{-1}	$-78 \pm 12,7$	10,34

La figure 16 A montre les PA enregistrés en solution de référence de type Ringer et sous l'effet de JAT aux doses de 10^{-3} g/l, 10^{-2} g/l et 10^{-1} g/l.

En solution de référence, l'amplitude du PA (APA) est égale à $97,5 \pm 15,64$ mV.

Après 5 minutes d'effet, l'amplitude du PA diminue à toutes les doses utilisées selon les pourcentages respectifs de diminution qui sont de 3,18%, 10,25% et 11,5% (fig.17 B). Ces effets sont doses-dépendants.

La durée du PA à 50 % de repolarisation passe de $445,3 \pm 10,61$ ms en solution de référence, à $406,25 \pm 13,97$ ms pour 10^{-3} g/ml, à $375 \pm 12,18$ ms pour 10^{-2} g/ml et à $351,56 \pm 11,83$ ms pour 10^{-1} g/ml après 5 minutes. Ces variations de la durée du PA à 50% de repolarisation correspondent à des pourcentages de diminution qui sont respectivement de 8,8%, 15,79% et 21,05%. La durée du PA à 100 % de repolarisation est également diminuée (tableau XII; fig.17 B). Ces modifications sont réversibles après un retour en solution physiologique de référence.

Tableau XII: Effets de JAT sur le PA du coeur isolé de grenouille à 5 minutes d'action (n = 8)

Doses (g/l) \ Paramètres	Témoin	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
APA (mV)	$97,5 \pm 15,64$	$94,38 \pm 11,5$	$87,5 \pm 8,56$	$86,25 \pm 9,72$
Variation (%)	-	$-3,2 \pm 0,12$	$-10,25 \pm 0,21$	$-11,53 \pm 0,10$
DPA50 (ms)	$445,3 \pm 10,61$	$406,25 \pm 13,9$	$375 \pm 12,18$	$382,8 \pm 13,52$
Variation (%)	-	$-8,7 \pm 0,34$	$-15,73 \pm 0,32$	$-14,04 \pm 0,35$
DPA100 (ms)	$546,88 \pm 12,04$	$460,94 \pm 16,9$	$437,5 \pm 14,78$	$445 \pm 13,23$
Variation (%)	-	$-15,75 \pm 0,37$	$-20,09 \pm 0,34$	$-18,7 \pm 0,29$

(-) signifie diminution

Figure 16
Effets de JAT sur le PA (A) et le PM (B) du coeur isolé de grenouille
PM₁ = niveau du PM en solution physiologique normale
PM₂ = niveau du PM en présence de JAT

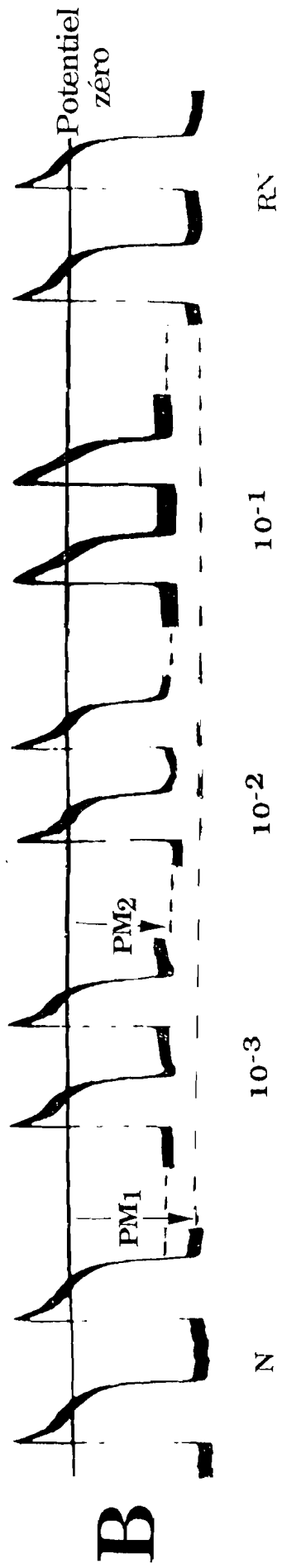
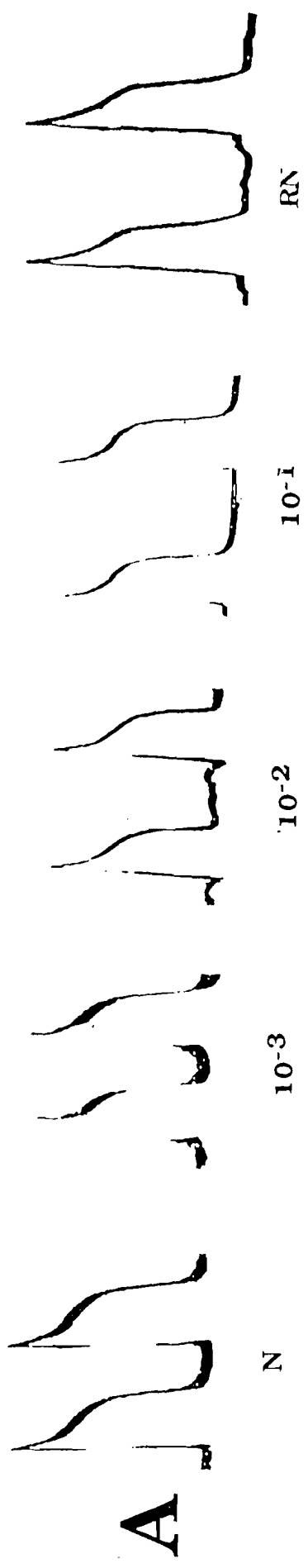


Figure 16
 20 mV
 500 ms

Figure 17

Effets de JAT sur le PM (A) et le PA (B) cardiaque de grenouille

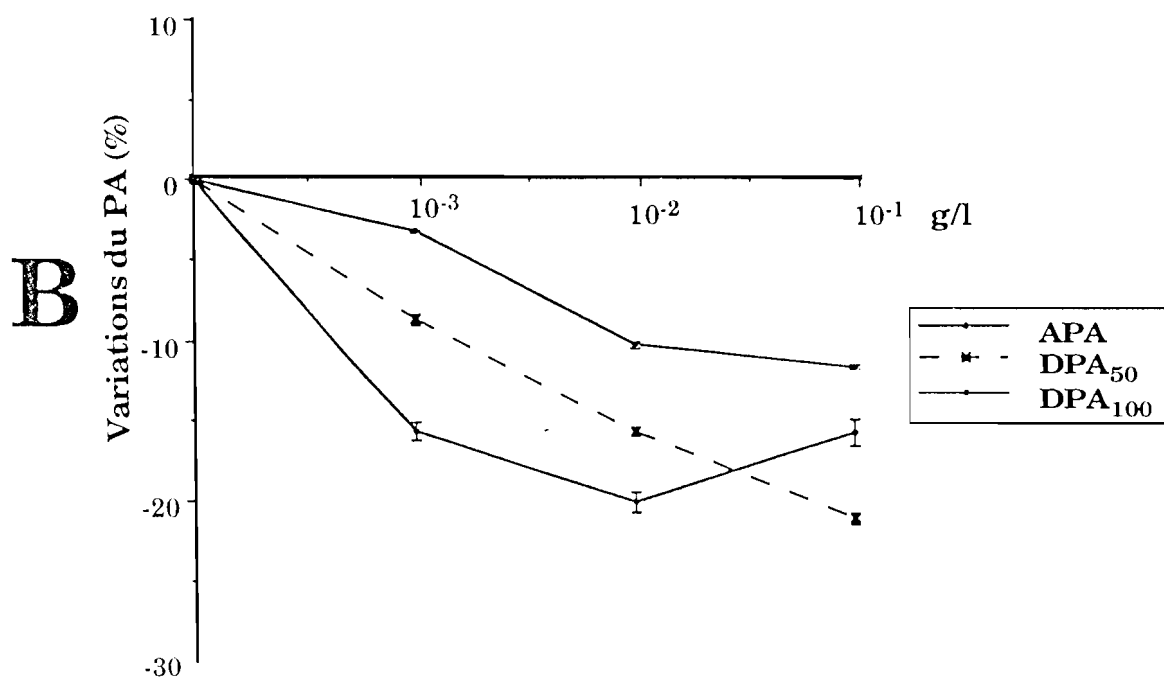
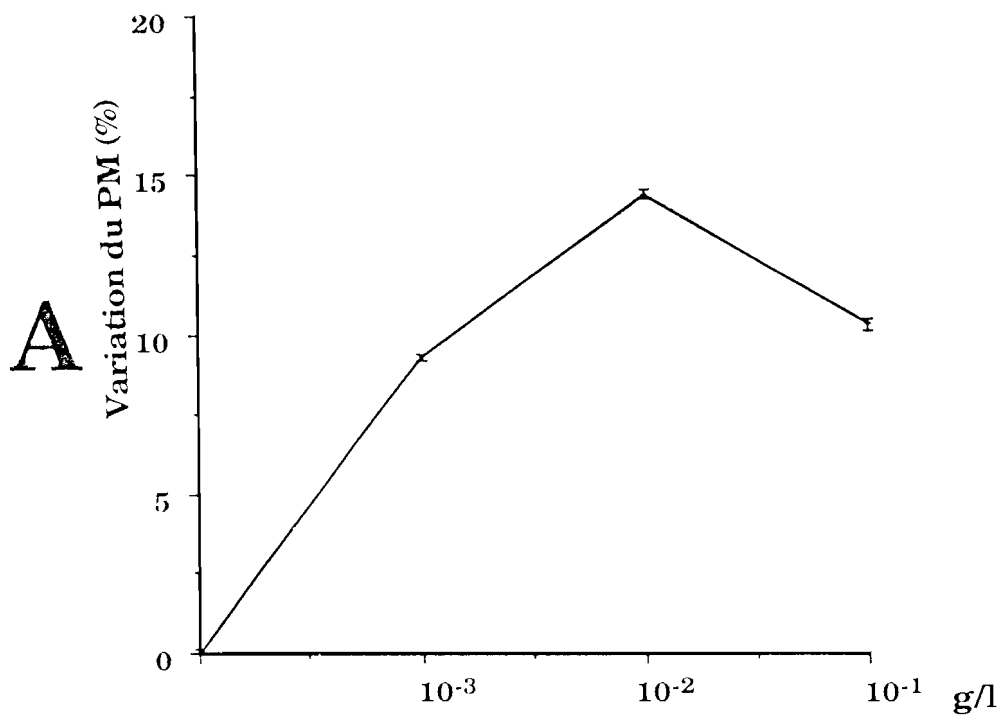


Figure 17

2. Effets de JAT sur l'activité mécanique du coeur isolé de grenouille

En solution de référence, l'amplitude maximum des contractions du coeur est de 2405 ± 210 mg.

L'extrait aqueux de *Jatropha gossypifolia* (JAT), utilisé aux doses de 10^{-3} , 10^{-2} et 10^{-1} g/l réduit l'amplitude maximum des contractions de 12,8%; 15,22% et 22,59% respectivement après 5 minutes (tableau XIII; fig. 18) .

La fréquence cardiaque, de $82,5 \pm 9$ cycles/mn en solution de référence passe à $66,5 \pm 9,5$ cycles/mn après 5 minutes d'action de JAT à la dose 10^{-3} g/l, soit 19,39% de diminution. L'extrait utilisé à 10^{-2} et 10^{-1} g/l, provoque une diminution de la fréquence cardiaque respectivement de 18,18% et $27,8 \pm 1,7\%$ après 5 minutes.

Les effets ainsi notés sont réversibles 5 minutes après un retour à la solution physiologique de référence.

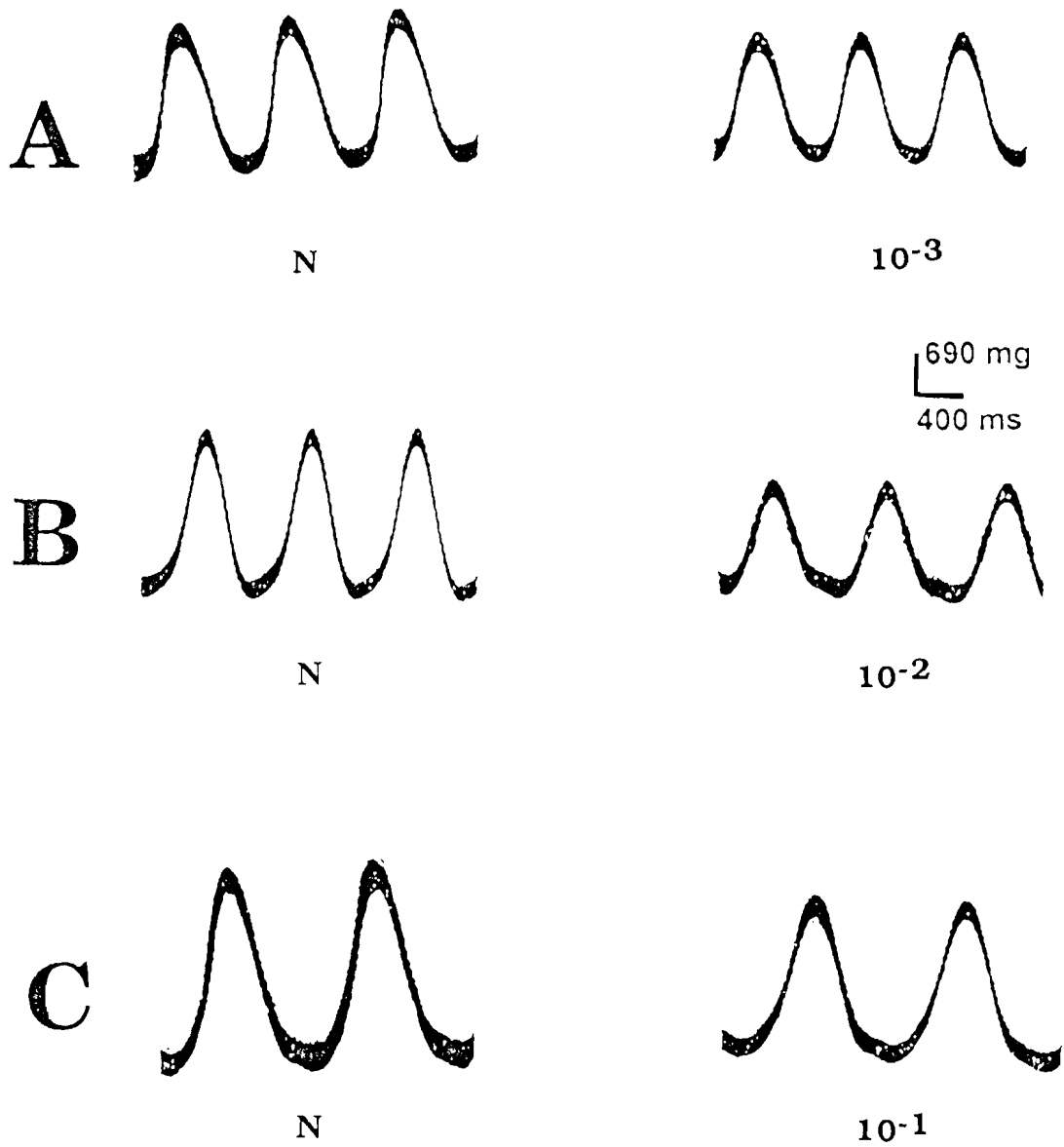


figure 18 :

Effets de JAT sur les contractions mécaniques du coeur isolé de grenouille

A : à 10^{-3} g/l

B : à 10^{-2} g/l

C : à 10^{-1} g/l

Tableau XIII : Effets de JAT sur l'activité mécanique du coeur isolé de grenouille (n = 4) à 5 minutes d'action

Paramètres Doses(g/l)	Ampl. des contractions (mg)	Variation (%)	Fréq.Card. cycles/mn)	Variation (%)
Témoin	2405±210	0	82,5±9	0
10 ⁻³	2096,7±116,4	-12,8±0,06	66,5±9,5	-19,39±0,15
10 ⁻²	2038,8±306,5	-15,22±0,15	67,5±0,00	-18,18±0,00
10 ⁻¹	1861,7±224,5	-22,59±0,10	59,55±5,4	-27,8±0,08

Résumé:

Les résultats obtenus montrent que JAT utilisé aux doses de 10⁻³ g/l, 10⁻² g/l et 10⁻¹ g/l induit une élévation du potentiel de repos de la membrane de la cellule cardiaque.

L'amplitude du PA est réduite pour toutes les trois doses; cette variation est plus prononcée pour les doses de 10⁻² g/l et 10⁻¹ g/l.

De même, ces doses provoquent une réduction plus importante de la durée du PA à 50% de repolarisation que la dose de 10⁻³ g/l. La réduction de la DPA₁₀₀ qui est du même ordre de grandeur pour les trois doses, est nettement plus prononcée que celle observée à 50% de repolarisation.

Sur l'activité mécanique du coeur isolé de grenouille, JAT aux trois doses provoque une diminution dose-dépendante de l'amplitude des contractions et une diminution de fréquence cardiaque.

En médecine traditionnelle, l'extrait de Jatropha gossypifolia est une substance couramment utilisée chez l'homme (IRWINE, 1961; RAGEAU, 1973; ADJANOHOUN et coll., 1989). L'homme étant de la classe des Mammifères, il nous a apparu judicieux d'étudier avant de poursuivre, les effets comparatifs de JAT sur les propriétés cardioélectriques d'un Mammifère, cobaye, et celles de la grenouille.

3 . Effets de JAT sur le PA cardiaque de cobaye

Les tests avec les trois doses de JAT: 10^{-3} ; 10^{-2} et 10^{-1} g/l sur le coeur isolé et perfusé de cobaye permettent d'enregistrer respectivement une diminution de l'APA de 5,9%; 11,34% et 17,7% à 5 minutes d'effet.

La DPA_{50} subit une diminution de 24,6% à 10^{-3} et 10^{-2} g/l et 9,5% pour 10^{-1} g/l. La DPA_{100} est également réduite de 25,4% pour 10^{-3} et 10^{-2} g/l. Pour la dose de 10^{-1} g/l, aucune variation n'est induite par JAT (fig.19 A).

Tableau XIV : Variations (en %) induites par JAT après 5 minutes d'action sur les paramètres électriques du coeur de cobaye

Doses (g/l) Paramètres	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
APA (mV)	$-5,9 \pm 0,06$	$-11,34 \pm 0,08$	$-17,7 \pm 0,04$
DPA_{50} (ms)	$-24,6 \pm 0,11$	$-24,6 \pm 0,06$	$-9,53 \pm 0,03$
DPA_{100} (ms)	$-25,4 \pm 0,06$	$-25,4 \pm 0,05$	$0,00 \pm 0,00$

Le potentiel de repos subit en moyenne une variation positive de 9,8% (fig.19 B)

Figure 19

Effets de JAT sur le PA (A) et le PM (B) du coeur isolé de cobaye

PM₁ = niveau du PM en solution physiologique normale

PM₂ = niveau du PM en présence de JAT (10^{-1} g/l)

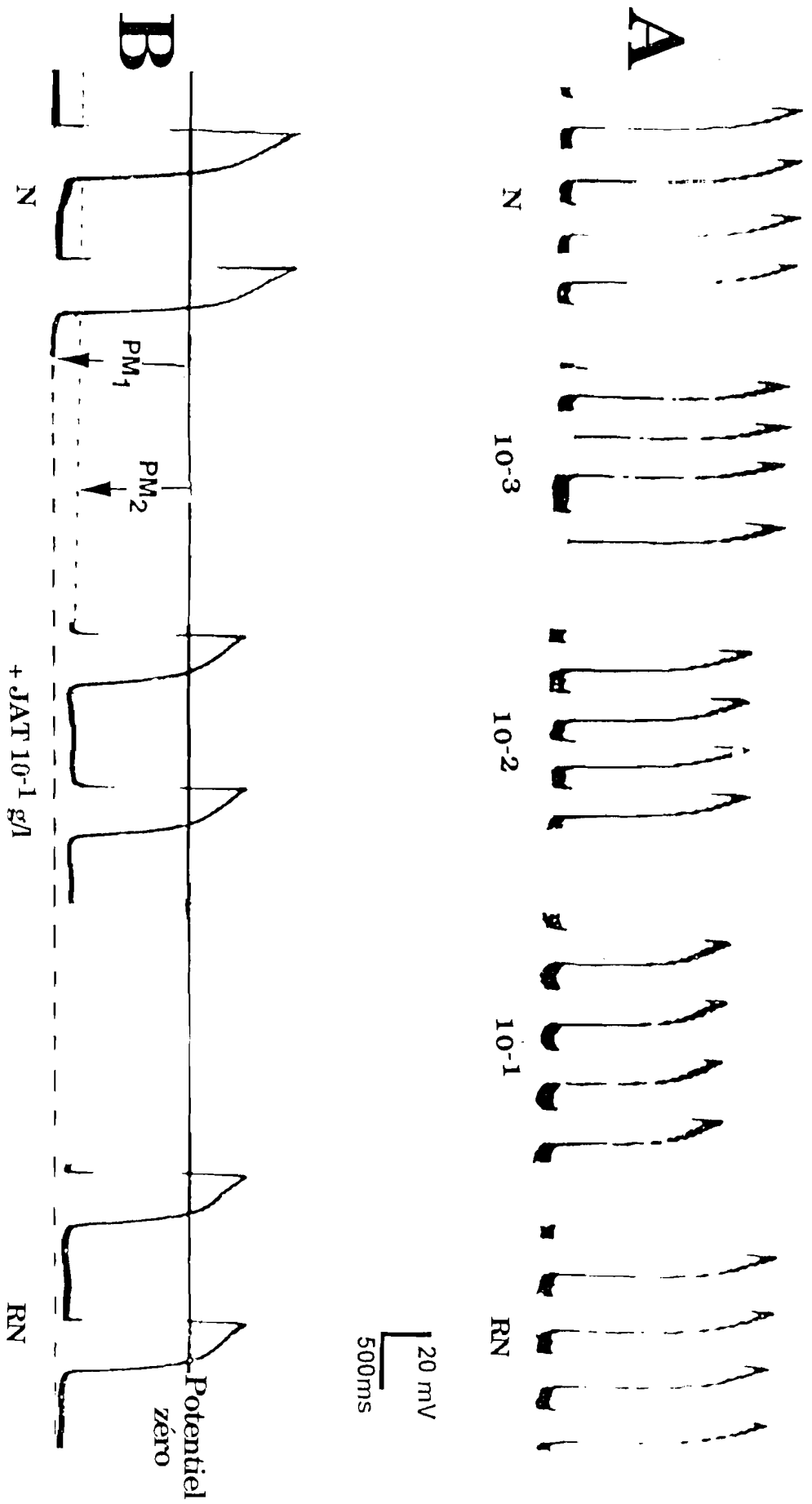


Figure 19

Résumé:

Sur le coeur de cobaye, JAT aux trois doses utilisées réduit l'APA de manière dose-dépendante. Mais contrairement au coeur de grenouille, les variations de la durée du PA à 50% de repolarisation et de la durée à 100% de repolarisation, qui sont du même ordre de grandeur pour les doses de 10^{-3} g/l et 10^{-2} g/l, sont plus marquées que pour la dose de 10^{-1} g/l qui diminue la DPA₅₀ de 9,53 % et n'a pas d'effet sur la DPA₁₀₀.

Les résultats obtenus sur le coeur de cobaye confirment de manière générale ceux obtenus sur le coeur de grenouille, mais avec une ampleur plus grande. En effet, si les modifications de l'activité électrique du coeur de cobaye par JAT vont dans le même sens que celles observées sur le coeur de grenouille, on note cependant que le cobaye semble plus sensible à l'influence de cette substance, pour la plupart des paramètres.

Par ailleurs, cette assertion est confirmée par le fait que les doses de 10^{-3} g/l et 10^{-2} g/l présentent des effets plus marqués sur l'APA, sur la DPA₅₀ et sur la DPA₁₀₀.

Ces observations pourraient s'expliquer par la différence de sensibilité des animaux vertébrés Mammifères (homéothermes) comme le cobaye par rapport aux Batraciens (poïkilothermes) comme la grenouille aux substances pharmacologiques (GARGOUÏL, 1958; TRICOCHÉ, 1967; KREHER, 1973.).

Cependant, compte tenu que les variations qui sont de même ordre de grandeur au niveau de l'APA et du PM, aussi bien chez le cobaye que chez la grenouille, il est concevable de considérer les réactions du coeur de grenouille vis-vis de JAT comme étant de même type que celles du coeur de cobaye. Les expériences pourront ainsi être poursuivies sur le coeur de grenouille.

4 . Discussion - conclusion

Les résultats obtenus sur le potentiel de repos de la membrane de la cellule cardiaque de grenouille indiquent une variation du PM de l'ordre de 10%, avec des écarts-types sur les valeurs moyennes du même ordre de grandeur pour les 3 doses utilisées. Si les valeurs élevées des écarts-types dépendent du nombre n de tests, elles peuvent également indiquer une forte variabilité des valeurs moyennes du PM. Cette variabilité pourrait être due à un effet de potentiel de jonction que développerait le liquide de remplissage de

microélectrodes utilisées.

Cependant, compte tenu de la variation dans le même sens du PM et de la réversibilité des effets, il faut retenir essentiellement que nos résultats mettent en évidence une élévation du PM sous l'action de JAT, ce qui pourrait rendre compte de la diminution de l'amplitude du PA observée par ailleurs (AKA et LENFANT 1973). Cette assertion est confirmée par le fait que l'APA est diminuée selon le même ordre de grandeur que le potentiel de membrane. La diminution dose-dépendante de l'APA induite par JAT peut être expliquée par une variation des potentiels d'équilibre des divers ions déterminant le potentiel de repos. Notamment, le potentiel d'équilibre aux ions potassium serait élevé ou le potentiel d'équilibre aux ions sodium serait diminué ou les deux à la fois.

La durée du PA à 50% repolarisation qui correspond à la durée du plateau du PA est réduite en présence de JAT. Cet effet peut être interprété par une variation des constantes de la vitesse de développement de la conductance calcique. Cette phase du PA est en effet caractérisée par le développement d'une conductance calcico-sodique lente (ROUGIER et coll., 1968 et 1969; FOURNIER et coll., 1978; LATHIERS, 1995). IKEMOTO et coll. (1986) et FAUCON et coll. (1991) ont précisé que la réduction de l'amplitude du PA et le raccourcissement de sa durée sont essentiellement dus à une inhibition du courant calcico-sodique et à une activation du courant sortant potassique.

Le raccourcissement de la DPA_{100} est plus marqué que celui de la DPA_{50} ; ce qui confirme que JAT agirait également de manière spécifique sur les transports ioniques responsables de cette phase de la repolarisation du PA, en particulier la perméabilité potassique serait accrue. Cette hypothèse se fonde sur les travaux de CORABOEUF (1963) et QUAST et coll. (1994) qui rapportent par exemple que l'accroissement de la perméabilité membranaire aux ions K^+ induit un raccourcissement de la durée du PA.

Le raccourcissement de la durée du PA à 50% de repolarisation correspondrait à la diminution de l'amplitude maximum des contractions du coeur isolé de grenouille.

En effet, les travaux de KWARABAYASHI, (1986) ; LEWARTOWSKI et PYTKOWSKI, (1987) ; KARAKI et WEISS, (1988), SATOH et coll., (1989) ; CARON et coll. , (1993) et SPERELAKIS et coll., (1994) réalisés sur divers types musculaires rapportent en effet que l'appareil

contractile est contrôlé par les ions calcium au niveau du processus de couplage excitation-contraction. En particulier, sur le muscle cardiaque, le calcium activateur de l'appareil contractile est dû essentiellement à l'influx calcique (calcium extracellulaire). Cette donnée est soutenue par AKA et LENFANT (1973) et AKA (1980) qui a démontré que l'accroissement de l'influx calcique entraîne une augmentation de l'amplitude de l'activité mécanique du coeur.

Ainsi, les variations dans le sens négatif de l'amplitude des contractions indiquent que la conductance calcique serait réduite.

Cependant, la diminution de la fréquence cardiaque semble être en contradiction avec le raccourcissement de la durée du PA à 100% de repolarisation. Ce qui tend à indiquer que la baisse de la fréquence cardiaque serait liée à une variation du potentiel diastolique au niveau des cellules sinusales qui, dans nos conditions expérimentales sont les seules à entraîner le coeur.

Pour préciser les espèces ioniques impliquées dans les effets de JAT, nous avons utilisé des solutions physiologiques à compositions ioniques modifiées.

II . EFFETS DE JAT SUR LES ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE ET MÉCANIQUE DU COEUR ISOLÉ DE GRENOUILLE EN SOLUTIONS PHYSIOLOGIQUES À COMPOSITIONS IONIQUES MODIFIÉES

Les résultats obtenus avec les trois doses de JAT montrent, aussi bien sur l'activité électrique que sur l'activité mécanique du coeur isolé de grenouille, des variations nettement plus importantes avec la dose de 10^{-1} g/l. Cette dose a été donc retenues pour la suite de nos expérimentations en solutions physiologiques modifiées.

1 . Effets de JAT sur le PA en solution hyposodique 50%

L'amplitude du PA mesurée en solution de référence est de $84,7 \pm 8,3$ mV. Cette valeur devient $71,67 \pm 10$ mV lorsque la solution physiologique contient 50% de la concentration normale de NaCl. Dans ces conditions, il apparaît que l'APA est diminuée de $15 \pm 0,14\%$. La DPA_{50} passe de $374,98 \pm 13,9$ ms à $208,3 \pm 9,6$ ms, soit $44,45 \pm 0,46\%$ de diminution. La valeur de la DPA_{100} varie de $458,3 \pm 18,9$ ms

à $263,89 \pm 8,6$ ms, ce qui correspond à une diminution de $42,42 \pm 0,32\%$.

JAT, utilisé à la dose de 10^{-1} g/l, réduit l'APA de 9,30% par rapport à la valeur observée en milieu hyposodique.

La DPA50 et la DPA100, réduites par le milieu hyposodique 50% sont également diminuées. Les pourcentages de diminution sont respectivement $6,38 \pm 0,2\%$ et $6,99 \pm 0,26\%$ par rapport aux valeurs observées en milieu hyposodique. Le retour en solution de référence reverse ces effets (fig.20 A)

Tableau XV: Effets de JAT (10^{-1} g/l) en solution hyposodique 50 % sur le PA cardiaque de grenouille (n= 6).

Paramètres	Témoin	hypoNa ⁺ 50	$\Delta^\circ(\%)$	+JAT 10^{-1} g/l	$\Delta^\circ(\%)$
APA (mV)	$84,7 \pm 8,3$	$71,67 \pm 10$	$-15 \pm 0,14$	$65,01 \pm 9,6$	$-9,30 \pm 0,20$
DPA50 (ms)	$374,98 \pm 13,9$	$208,3 \pm 9,6$	$-44,45 \pm 0,46$	$195 \pm 5,40$	$-6,38 \pm 0,20$
DPA100 (ms)	$458,3 \pm 18,9$	$263,89 \pm 8,6$	$-42,42 \pm 0,32$	$245,42 \pm 6,50$	$-6,99 \pm 0,26$

2 . Effets de JAT en solution hypocalcique 50%

a - Potentiel d'action

En milieu contenant 50% de la concentration normale de CaCl₂, l'APA est réduite de $18,26 \pm 0,15\%$ (fig.20 B). Les valeurs de DPA50 et DPA100 passent de $424 \pm 14,03$ ms et $509,2 \pm 16,64$ ms en solution de référence à $530 \pm 14,03$ ms et $662,5 \pm 14,8$ ms respectivement, soit 25% et 30,12% d'augmentation par rapport aux témoins.

JAT, à 10^{-1} g/l, diminue davantage l'APA; le pourcentage de diminution étant $8,69 \pm 0,14\%$. La DPA50 et la DPA100, préalablement prolongées par le milieu hypocalcique 50% sont réduites. Le pourcentage de diminution est $14,11 \pm 0,21\%$ (DPA50) et $6,70 \pm 0,14\%$ (DPA100) .

**Tableau XVI: Effets de JAT (10^{-1} g/l) en solution hypocalcique 50 %
sur le PA cardiaque de grenouille (n = 6).**

Milieux Paramètres	Témoin	hypoCa ²⁺ ₅₀	$\Delta^{\circ}(\%)$	+ JAT 10^{-1} g/l	$\Delta^{\circ}(\%)$
APA (mV)	82,9 $\pm 7,9$	67,76 $\pm 10,3$	-18,26 $\pm 0,15$	61,87 $\pm 8,8$	-8,69 $\pm 0,14$
DPA ₅₀ (ms)	424 $\pm 16,18$	530 $\pm 14,03$	+25 $\pm 0,26$	455,2 $\pm 9,57$	-14,11 $\pm 0,21$
DPA ₁₀₀ (ms)	509,2 $\pm 16,64$	662,5 $\pm 14,8$	+30,12 $\pm 0,22$	618,11 $\pm 9,04$	-6,70 $\pm 0,14$

(-) signifie diminution

(+) signifie augmentation

b - Activité mécanique

En solution de Ringer de référence, l'amplitude maximum des contractions est de $4687,14 \pm 545$ mg et la fréquence cardiaque de $62,78 \pm 9,8$ cycles/mn.

En solution de Ringer contenant 50% de la concentration normale de CaCl₂, l'amplitude des contractions passe à $2960,4 \pm 154,4$ mg. La fréquence cardiaque devient $60,75 \pm 7,8$ cycles/mn.

Lorsque JAT est ajouté à la solution hypocalcique, l'amplitude de la contraction cardiaque passe à $1912 \pm 110,8$ mg et la fréquence cardiaque à $59,8 \pm 6,7$ cycles/mn (tableau XVII; fig. 20 C).

**Tableau XVII: Effets de JAT (10^{-1} g/l) sur la contraction du coeur
en solution hypocalcique 50%**

paramètres	Témoin	HypoCa ²⁺ ₅₀	$\Delta^{\circ}(\%)$	+JAT 10^{-1} g/l	$\Delta^{\circ}(\%)$
Ampl.des contractions (mg)	4687,14 ± 545	2960,4 $\pm 154,4$	-36,84 $\pm 0,05$	1912 $\pm 110,8$	-35,40 $\pm 0,05$
F.C. (cycles/mn)	62,78 $\pm 9,8$	60,75 $\pm 7,8$	-3,2 $\pm 0,12$	59,8 $\pm 6,7$	-1,56 $\pm 0,11$

Figure 20

Effets de JAT sur le coeur isolé de grenouille dans divers milieux

A: sur le PA en milieu hyposodique

B: sur le PA en milieu hypocalcique

C: sur la contraction en milieu hypocalcique.

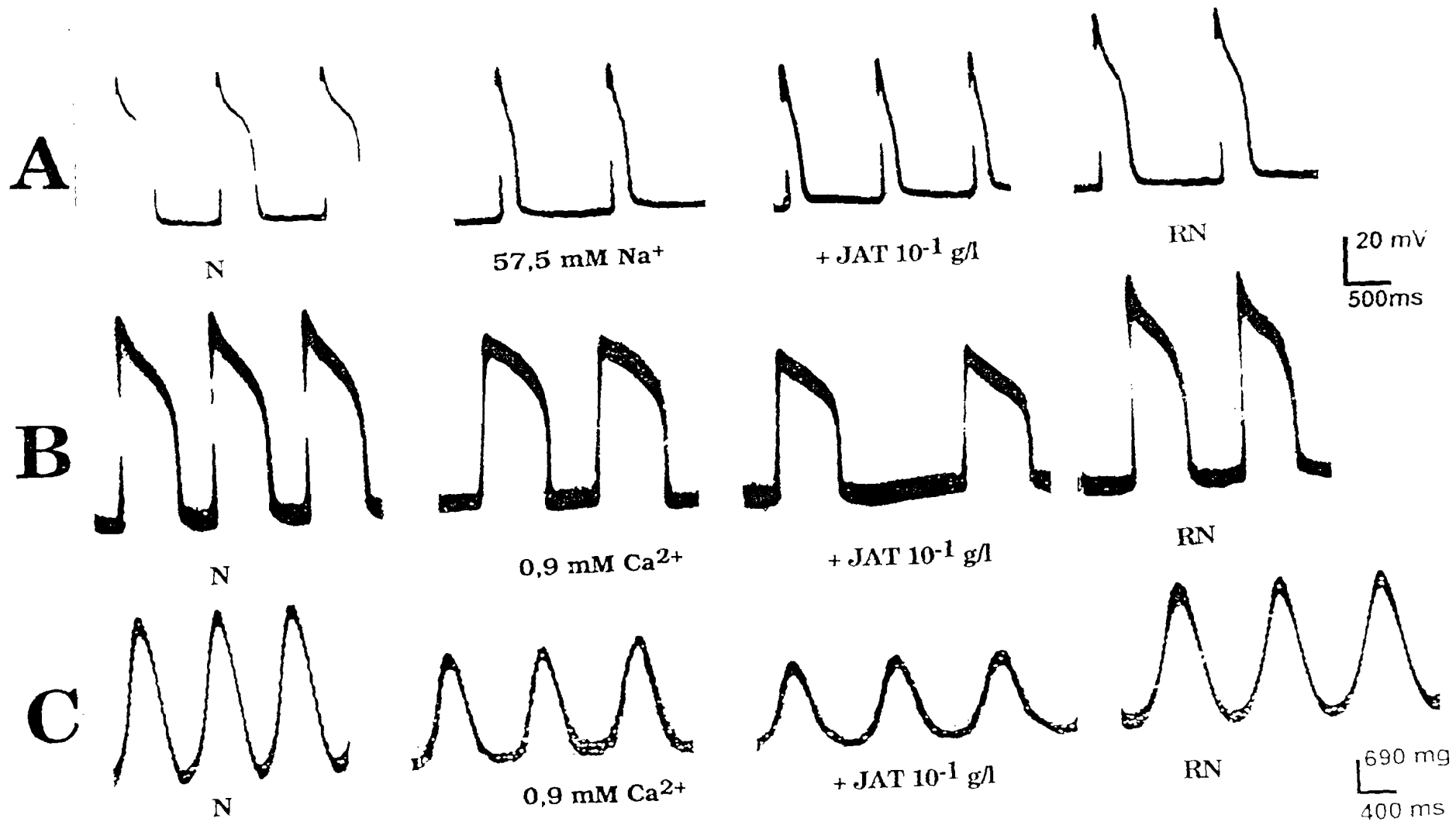


Figure 20

3 . Effets de JAT en solution hypopotassique 25%

a - Potentiel d'action

Dans un milieu contenant 25% de potassium (hypopotassique 25%), le PA qui présente une amplitude de $81,1 \pm 3,2$ mV est augmentée de $5,47 \pm 0,34\%$ tandis que la DPA₅₀ et la DPA₁₀₀ sont respectivement prolongées de $17,02 \pm 0,00\%$ et $16,98 \pm 0,12\%$.

Lorsque le milieu hypopotassique 25% contient JAT à la dose de 10^{-4} g/l, l'APA est réduite de $10,45 \pm 0,37\%$. L'extrait induit également une diminution de la DPA₅₀ ($16,36 \pm 0,08\%$) et de la DPA₁₀₀ ($17,74 \pm 0,07\%$) (fig. 21 A).

Tableau XVIII : Effets de JAT (10^{-1} g/l) en solution hypopotassique 25% sur le PA cardiaque de grenouille (n = 6)

Paramètres	Témoin	hypoK ⁺ 25	$\Delta^\circ(\%)$	+ JAT 10^{-1} g/l	$\Delta^\circ(\%)$
APA (mV)	81,1 $\pm 3,2$	85,54 $\pm 3,9$	+5,47 $\pm 0,34$	76,6 $\pm 2,85$	-10,45 $\pm 0,37$
DPA ₅₀ (ms)	652,78 \pm 114,5	763,89 ± 100	+17,02 $\pm 0,00$	638,88 $\pm 55,5$	-16,36 $\pm 0,08$
DPA ₁₀₀ (ms)	736,1 $\pm 83,3$	861,1 $\pm 106,4$	+16,98 $\pm 0,12$	708,3 $\pm 53,2$	-17,74 $\pm 0,07$

b - Activité mécanique

En solution de référence, l'amplitude des contractions est de 3885 ± 249 mg; la valeur de la fréquence cardiaque est $70,13 \pm 7,5$ cycles/mn.

En milieu hypopotassique 25%, l'amplitude maximum de la contraction passe à $4255,5 \pm 337,5$ mg. La fréquence cardiaque est à $63,4 \pm 5,4$ cycle/mn: soit une diminution de $9,6 \pm 0,08 \%$.

Lorsque le milieu hypopotassique 25% contient JAT à la dose de 10^{-1} g/l, la valeur de l'amplitude de la contraction passe à 3392 ± 218 mg; soit une réduction de $20,29 \pm 0,06\%$ par rapport à la valeur en milieu hypopotassique. La fréquence cardiaque est diminuée de $22,08 \pm 0,17\%$ (tableau XIX; fig. 21 B).

Tableau XIX : Effets de JAT (10^{-1} g/l) sur la contraction du coeur en solution hypotassique 25%

paramètres	Témoin	HypoK ⁺ 25	Δ (%)	+JAT (10^{-1} g/l)	Δ (%)
Ampl.des contractions (mg)	3885,5 \pm 249	4255,5 \pm 337,5	+9,5 \pm 0,08	3392 \pm 218	-20,29 \pm 0,06
F.C. cycles/mn	70,13 \pm 7,5	63,4 \pm 5,4	-9,6 \pm 0,08	49,4 \pm 8,4	-22,08 \pm 0,17

4 . Effets de JAT sur la contraction du coeur en solution hypercalcique 200%

En milieu hypercalcique 200%, l'amplitude maximum des contractions passe de $2530 \pm 22,4$ mg à $3565 \pm 15,5$ mg soit une augmentation de $40,9 \pm 0,04\%$. En présence de JAT à la dose de 10^{-1} g/l, l'amplitude des contractions du coeur isolé passe à $2645 \pm 20,2$ mg; ce qui correspond à une diminution de $25,80 \pm 0,07\%$ par rapport aux valeurs d'amplitude observées en milieu hypercalcique 200% (fig. 21 C).

Figure 21

Effets de JAT en milieu hypopotassique

A: sur le PA

B: sur la contraction

et en milieu hypercalcique

C: sur la contraction.

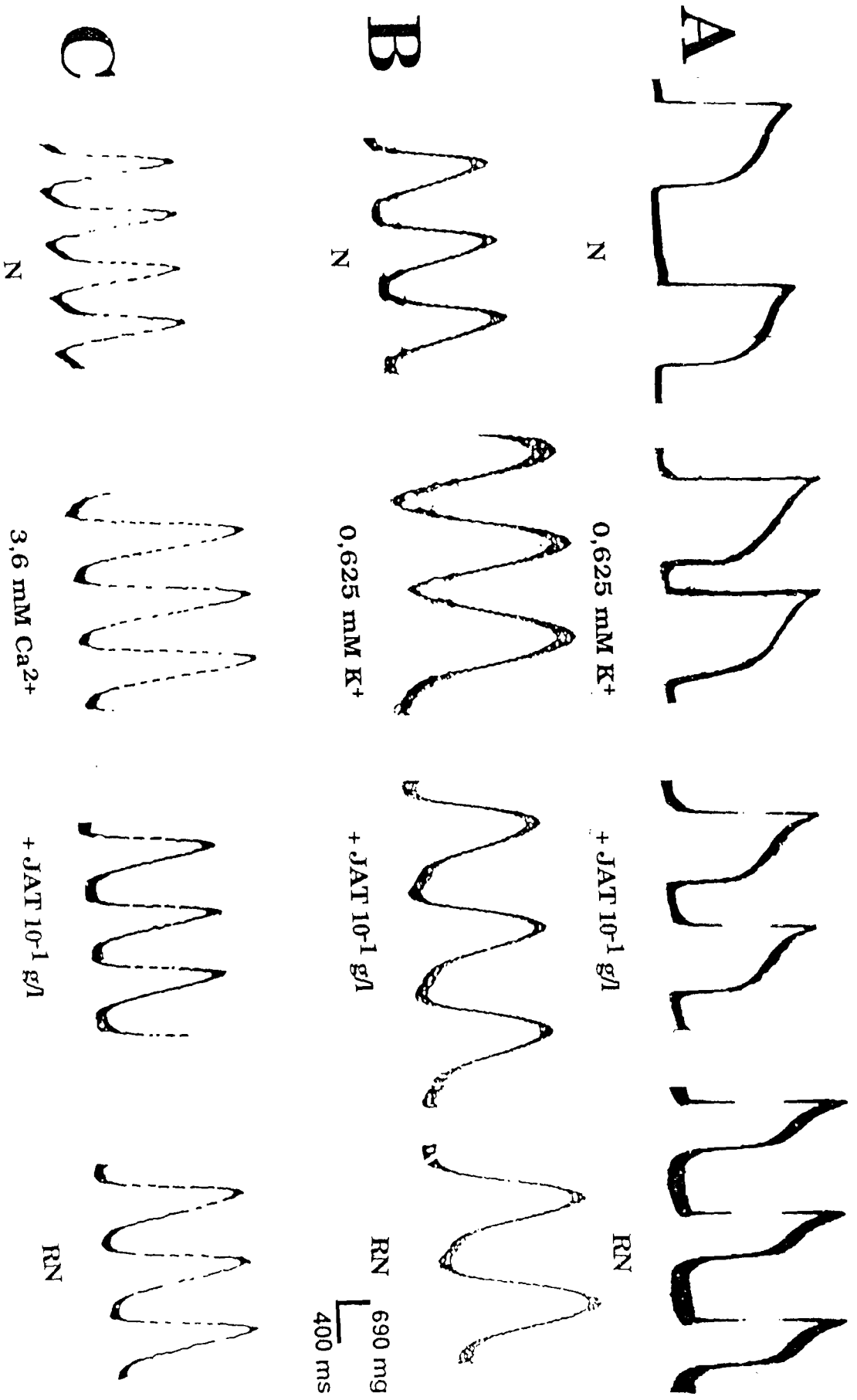


Figure 21

5 . Discussion - conclusion

Nos résultats montrent que JAT diminue l'APA, la DPA₅₀ et la DPA₁₀₀ en milieu hyposodique 50%. La diminution de l'amplitude du PA provoquée par JAT est de $9,30 \pm 0,20\%$ en milieu hyposodique. Il a été également montré qu'en solution hypocalcique, JAT est capable de diminuer davantage l'APA (la diminution de $8,69\% \pm 0,14\%$).

On constate que la réduction de l'APA par JAT est du même ordre de grandeur en milieu hyposodique et en milieu hypocalcique. Cette diminution de l'APA indique que l'effet de JAT s'exercerait principalement sur le courant ionique entrant responsable du développement du PA. En effet, en milieu hypocalcique, la composante dominante de l'influx entrant est sodique. On pourrait penser que JAT induit une inhibition de l'influx sodique lent. Étant donné qu'en milieu hyposodique, le PA déclenché présente une prédominance de la composante calcique, il ressort que JAT réduirait surtout l'influx calcique. C'est ainsi que l'effet de JAT sur l'activité mécanique en milieu hypocalcique se traduit par une diminution plus significative de l'amplitude des contractions cardiaques. Ce résultat est en accord avec ceux de KAWARABAYASHI et coll., (1986) et NAGURA et coll., (1986). AKA, (1980) sur le coeur de singe, a montré que la réduction de l'influx calcique est liée à un blocage du courant entrant lent. D'autres auteurs ont indiqué que cet effet peut être attribué au repompage du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique ou encore à son extrusion à travers la pompe calcique (GUNST et coll., 1989).

Les modifications de la durée du PA par le milieu hypocalcique seul peuvent s'expliquer par une diminution de la perméabilité potassique et / ou par un retard dans la diminution de la perméabilité calcico-sodique.

La réduction des ions Ca^{++} dans le liquide de perfusion provoque généralement un retard de la repolarisation qui se traduit par une augmentation de la durée du PA. Cette observation est en accord avec les résultats de GARNIER (1968) sur les trabécules d'oreillettes de grenouille, de GENDRE (1966) sur le coeur embryonnaire de rat, de ROCHETAING (1982) sur le coeur de chauve-souris. IMOTO et coll. (1985) ont rapporté que, sur les cellules ventriculaires, le milieu hypocalcique induirait un courant transporté par les ions Na^+ . Le mécanisme selon lequel, en absence d'ions Ca^{++} ou en milieu hypocalcique, les ions Na^+ deviennent des transporteurs du courant entrant lent a été rapporté par ROCHETAING (1982).

Cet effet du milieu hypocalcique s'expliquerait par une activation d'un mécanisme de "depolarization induced calcium release" décrit par KARAKI et WEISS (1988). La solution de perfusion étant uniquement modifiée en calcium, une dépolarisation due aux ions Na^+ peut induire ce mécanisme grâce à la présence de la pompe $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Ces conditions rendent le calcium des réservoirs internes sensible au gradient de Na^+ (HÖGESTÄTT, 1984) et maintiennent ainsi le plateau du PA; ce qui explique l'allongement de la DPA₅₀ et de la DPA₁₀₀.

En présence de JAT, la DPA₅₀ et la DPA₁₀₀, préalablement allongées par le milieu hypocalcique seul, sont raccourcies ($14,11 \pm 0,21\%$ et $6,70 \pm 0,14\%$ respectivement) (tableau XVIII ; fig. 23 B). La diminution plus marquée de la DPA₅₀ en milieu hypocalcique qu'en milieu hyposodique indique que la perméabilité calcique serait plus affectée. Cette assertion est confirmée par le fait que pour les deux milieux la DPA₁₀₀ est diminuée selon le même ordre de grandeur.

En milieu hypopotassique 25%, l'APA est augmentée (tableau XX ; fig. 23 C). Cet accroissement peut être attribuée à une augmentation des perméabilités ioniques responsables de la phase de dépolarisation, en particulier la composante calcico-sodique. La durée du PA est allongée. Cet allongement de la durée peut être liée à la fois à une réduction de la perméabilité potassique et à une activation de la perméabilité calcique. Ce résultat est en accord avec ceux de GENDRE (1966) et ROCHETAING (1982) qui rapportent qu'en milieu hypopotassique, l'amplitude et la durée du PA cardiaque sont augmentées. FUNK-BRENTANO (1992) indique que les bloqueurs des canaux potassiques ainsi que les milieux hypopotassiques (ROCHETAING, 1982) entraînent une augmentation de l'influx calcique. JAT, en milieu hypopotassique 25%, provoque une diminution de l'amplitude du PA et raccourcit la DPA₅₀ et la DPA₁₀₀. Ce résultat suggère que l'extrait aqueux de Jatropha gossypifolia exercerait une inhibition sur l'influx calcique et une action stimulante sur la perméabilité potassique. Cet effet de JAT sur le courant potassique est comparable à l'action stimulante du valium sur la membrane utérine rapportée par OFFOUMOU (1980).

Dans le muscle cardiaque, le calcium extra cellulaire joue un rôle prépondérant dans le développement de l'activité contractile. POTREAU, en 1975 et SATOH et coll., en 1989 ont montré qu'une élévation de la concentration extra cellulaire de Ca^{++} induit l'apparition d'un influx calcique accru. L'augmentation de l'amplitude des

contractions de 40,9% en milieu hypercalciqque 200% (fig. 26 C) et de 9,5% en milieu hypopotassique 25% (fig. 26 B) que nous observons s'expliquent par cette élévation de l'influx calcique. Cette observation est en accord avec les travaux de AKA (1972 et 1980) et de GOTO (1986) qui ont précisé que les milieux hypopotassiques bloquent la pompe Na^+/K^+ et développent un échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, responsable de l'accroissement de l'influx calcique (FISCHMEISTER et coll., 1986).

JAT diminue l'amplitude des contractions en milieu hypercalciqque (29,84%) et en milieu hypopotassique (20,29%); or ces milieux sont capables de développer seuls, une augmentation de l'influx calcique. La réduction de la contraction dans ces conditions, en présence de JAT, correspond ainsi à la diminution de l'influx calcique par JAT, dans la mesure où dans le cas du coeur, l'amplitude de la contraction est directement dépendante de l'intensité de l'influx calcique. L'effet dépolarisant induit par JAT (diminution du PM de $9,87 \pm 2,32$ mV) est en faveur de cette hypothèse.

L'effet inhibiteur de JAT sur la contraction cardiaque, plus prononcé en milieu hypocalciqque qu'en milieu de référence, indique que l'extrait exerce une action inhibitrice nette sur l'influx calcique. Ceci nous permet de penser que l'extrait aqueux de *Jatropha gossypifolia* développerait une action anticalciqque.

Ces observations nous permettent d'émettre l'hypothèse que JAT contient un principe à effet anticalciqque capable d'entraîner à la fois une réduction du courant entrant calcique ou calcico-sodique et une activation du courant potassique.

III . EFFETS DU VÉRAPAMIL SUR LES ACTIVITÉS ÉLECTRIQUE ET MÉCANIQUE DU COEUR ISOLÉ DE GRENOUILLE

On sait que le vérapamil est une substances qui inhibe spécifiquement les courants ioniques entrants lents transportés par les ions Ca^{++} et probablement les ions Na^+ (FERLINZ et coll., 1979).

HIRATA et coll.(1979) rapportent que sur le coeur, le vérapamil induit une diminution de l'amplitude du PA et une réduction de la durée du PA à 50% de repolarisation. CARON et coll.(1993) indiquent que le vérapamil baisse de la fréquence cardiaque.

L'étude comparatives des effets du vérapamil et de JAT sur le coeur isolé de grenouille permettra de préciser le mécanisme d'action de

l'extrait aqueux de Jatropha gossypifolia.

Une étude de l'influence du vérapamil sur l'activité électrique du coeur isolé de grenouille a révélé que pour des doses inférieures à 5.10^{-4} g/l, le vérapamil modifie très peu les paramètres du PA. Pour les doses supérieures à 5.10^{-4} g/l, les effets très marqués et aboutissent à l'arrêt du coeur à moins de 2 minutes d'action de la substance. A la dose de 5.10^{-4} g/l les effets du vérapamil sont nets et surtout réversibles. Cette dose du vérapamil a été retenue pour nos expérimentation dans l'étude qui va suivre.

1. Solution de référence

a. Potentiel d'action

En solution de référence, le vérapamil à la dose de 5.10^{-4} g/l, induit une diminution de l'APA de 16,8% après 5 minutes d'action et un accroissement de 12,77% et de 4,78% respectivement de DPA₅₀ et de la DPA₁₀₀ (tableau XX; fig. 22 A).

Tableau XX : Effets du vérapamil (5.10^{-4} g/l) sur le P.A cardiaque de grenouille (n = 4).

paramètres	Témoin	Vérapamil	Variation (%)
APA(mV)	103,5 ± 10,7	86,1 ± 7,0	-16,8 ± 0,08
DPA ₅₀ (ms)	288,9 ± 51,8	325,8 ± 89	+12,77± 0,27
DPA ₁₀₀ (ms)	349 ± 45,4	365,7 ± 33,2	+4,78 ± 0,09

b. Activité mécanique

Le vérapamil, utilisé à la dose 5.10^{-4} g/l diminue l'amplitude de la contraction du coeur isolé. La valeur de l'amplitude passe de $4193,4 \pm 493,5$ mg à $3350,2 \pm 745,1$ mg après 5 minutes et celle de la fréquence cardiaque, de $77,75 \pm 12,3$ cycles/mn en conditions de référence, passe à $62,67 \pm 21,5$ cycles/mn après 5 minutes en présence du vérapamil, ce qui correspond à une réduction de $19,39 \pm 0,34\%$ pour la fréquence cardiaque (tableau XXI; fig. 22 B).

Tableau XXI: Effets du vérapamil ($5 \cdot 10^{-4}$ g/l) sur les contractions du coeur isolé de grenouille (n=4)

Paramètres	Témoin	Vérapamil	Variation (%)
Ampl.(mg)	4193,4 ± 493,5	3350,2 ± 745,1	-20,1 ± 0,22
FC(cycles/mn)	77,75 ± 12,3	62,67 ± 21,5	-19,39 ± 0,34

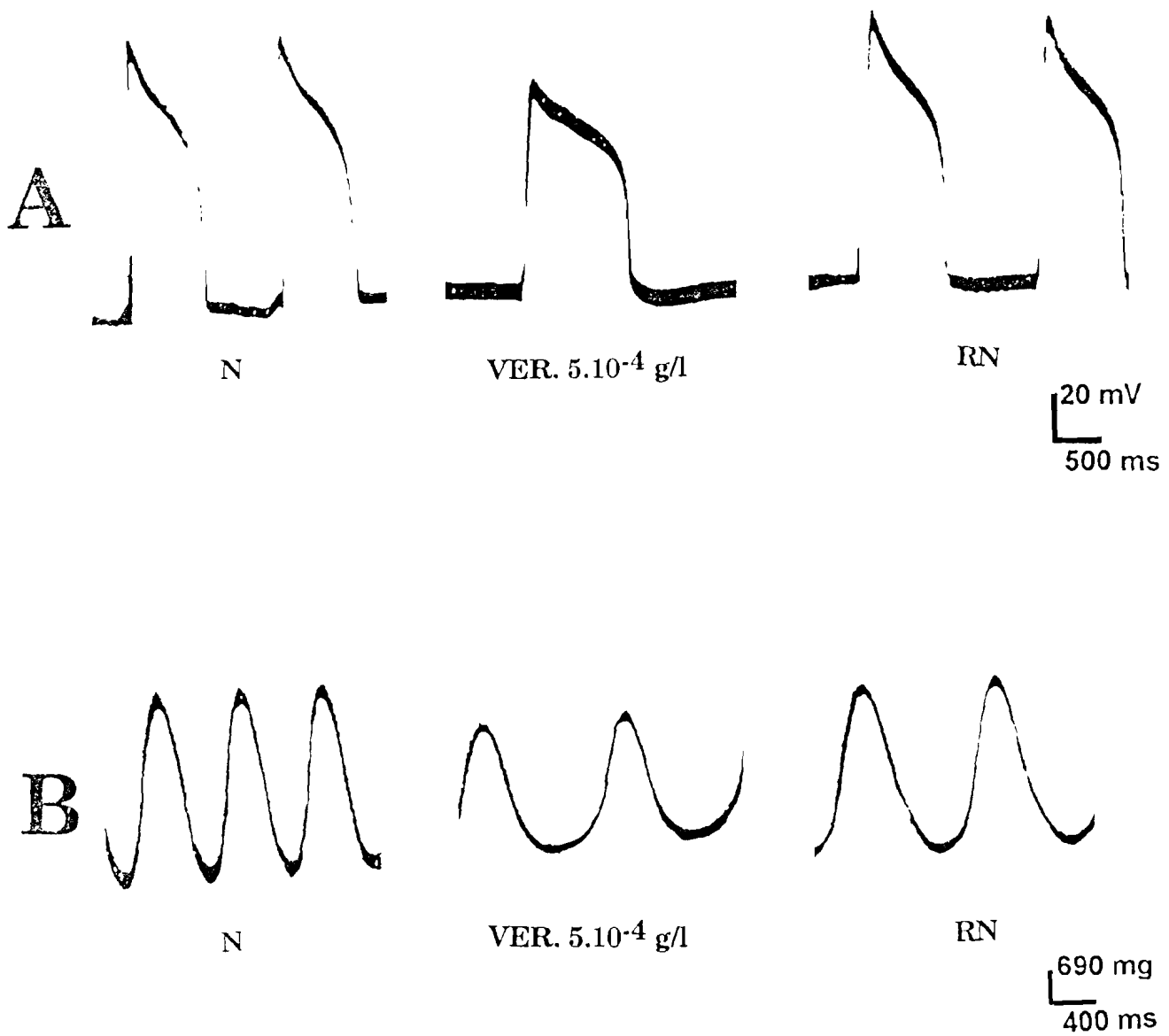


figure 22:

Effets du vérapamil (5.10^{-4} g/l) sur les activités électrique et mécanique du coeur isolé de grenouille

A: PA

B: Contraction

2 . Solution hypocalcique 50%

a . Potentiel d'action

En milieu hypocalcique 50% l'amplitude du PA est diminuée (22,4%) et la durée du PA à 50% et 100% de repolarisation sont allongées de 10,3% et 14,28% respectivement .

Lorsque ce milieu hypocalcique contient le vérapamil à 5.10^{-4} g/l, l'APA est diminuée (8,88%). La DPA₅₀ et la DPA₁₀₀ subissent un allongement prononcé de $78,93 \pm 0,02\%$ et $79,04 \pm 0,03\%$ respectivement (tableau XXII; fig. 23 A).

b . Activité mécanique

L'amplitude des contractions et la fréquence cardiaque sont diminuées respectivement de $26,2 \pm 0,07\%$ et de $7,2 \pm 0,06\%$ en solution hypocalcique 50%.

Le vérapamil, à la dose 5.10^{-4} g/l ajouté à cette solution, induit une diminution plus marquée ($32,35 \pm 0,12\%$) de l'amplitude des contractions. Il accentue la diminution de la fréquence cardiaque. Le pourcentage passe de $7,2 \pm 0,06\%$ en milieu hypocalcique 50% à $13,38 \pm 0,09\%$ en présence du vérapamil (tableau XXIII; fig. 23 B).

Tableau XXII: Action du vérapamil (5.10^{-4} g/l) sur le P.A cardiaque de grenouille en milieu hypocalcique 50%.

Paramètres	Témoin	HypoCa ⁺⁺ ₅₀	$\Delta^\circ(\%)$	+VER. 5.10 ⁻⁴ g/l	$\Delta^\circ(\%)$
APA(mV)	72,5 ± 2,5	56,25 ± 2,25	-22,4 ± 0,2	51,25 ±10,25	-8,88 ±0,09
DPA ₅₀ (ms)	250 ± 59,5	275,8 ±65,2	+10,3 ± 0,07	493,5 ±60,5	+78,93 ± 0,02
DPA ₁₀₀ (ms)	300 ± 34	343,5 ±75	+14,28 ± 0,6	615 ± 61,5	+79,04 ± 0,03

Tableau XXIII: Effets du VER ($5 \cdot 10^{-4}$ g/l) sur les contractions du coeur isolé en solution hypocalcique 50% (n=4).

Paramètres	Témoin	HypoCa ²⁺ 50	Δ °(%)	+VER 5.10 ⁻⁴ g/l	Δ °(%)
Ampl.(mg) des contractions	3811 ±366,4	2812 ±216,9	-26,2 ±0,07	1902,3 ±105,3	-32,35 ±0,06
FC cycles/mn	67,25 ±10,5	62,40 ±3,9	-7,2 ±0,06	54,05 ±4,84	-13,38 ±0,09

Figure 23
Effets du vérapamil sur le coeur isolé de grenouille en milieu
hypocalcique
A: PA
B: Contraction

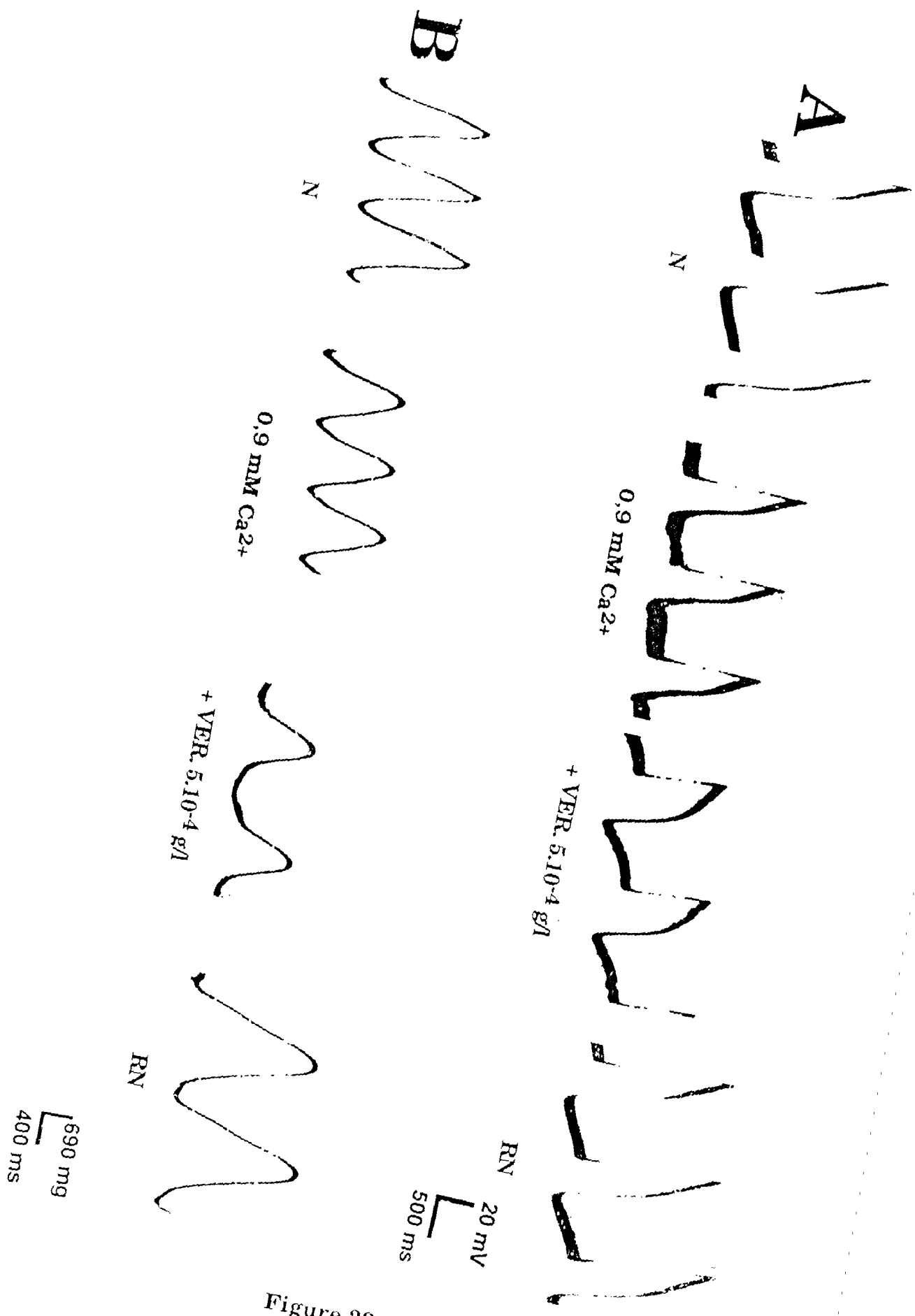


Figure 23

3 . Solution hypopotassique 25%

a . Potentiel d'action

En milieu hypopotassique 25 %, l'amplitude et la durée du PA à 50% et à 100% de repolarisation sont augmentées respectivement de 11 %,60,7% et 30,60%. Lorsque ce milieu contient le vérapamil à la dose de 5.10^{-7} g/l, il apparaît une réduction de l'amplitude. Sa valeur passe de $100 \pm 3,5$ mV à $70 \pm 2,5$ mV soit 30% de diminution. La valeur de la DPA₅₀ passe de $562,5 \pm 60,5$ ms en milieu hypopotassique à 625 ± 124 ms en milieu hypopotassique contenant le vérapamil. Cette variation correspond à 11,11% d'augmentation. La DPA₁₀₀ est allongée d'environ deux fois plus que la DPA₅₀. Elle est de $571,4 \pm 50$ ms en milieu hypopotassique et de $685,7 \pm 112,4$ ms en milieu hypopotassique contenant le vérapamil ce qui représente un allongement de 20%(tableau XXIV; fig. 24 A).

Tableau XXIV: Action du vérapamil (5.10^{-4} g/l) sur le PA cardiaque de grenouille en milieu hypopotassique 25% (n =4)

Paramètres	Témoin	HypoK ⁺ 25	Δ (%)	+VER. 5.10^{-4} g/l	Δ (%)
APA(mV)	90 $\pm 5,2$	100 $\pm 3,5$	+11,11 $\pm 0,08$	70 $\pm 2,5$	-30 $\pm 0,16$
DPA ₅₀ (ms)	350 $\pm 63,5$	562,5 $\pm 60,5$	+60,7 $\pm 0,00$	625 ± 124	+11,11 $\pm 0,06$
DPA ₁₀₀ (ms)	437,5 $\pm 46,3$	571,4 ± 50	+30,60 $\pm 0,04$	685,7 $\pm 112,4$	+20 $\pm 0,7$

b . Activité mécanique

Il est noté une augmentation de l'amplitude des contractions ($17,7 \pm 0,10\%$). En présence du vérapamil, l'accroissement de l'amplitude n'est plus que de + 3,8%; soit une diminution de 11,82 \pm 0,09% de l'amplitude par rapport à la valeur observée en milieu hypopotassique.

La fréquence cardiaque, réduite de $15,43 \pm 0,06\%$ en milieu hypopotassique 25%, est améliorée par le vérapamil ($+4,8 \pm 0,03\%$) (tableau XXV; fig. 24 B).

Tableau XXV: Effets du VER ($5 \cdot 10^{-4}$ g/l) sur les contractions du cœur isolé en solution hypopotassique 25% (n=4).

Paramètres	Témoin	hypok ⁺ 25	Δ^* (%)	+VER $5 \cdot 10^{-4}$ g/l	Δ^* (%)
Ampl.(mg) des contractions	4384,5 $\pm 317,2$	5161,5 $\pm 534,3$	+17,7 $\pm 0,10$	4551 $\pm 419,01$	-11,82 $\pm 0,09$
F.C; cycles/mn	88,4 $\pm 9,12$	74,76 $\pm 4,5$	-15,43 $\pm 0,3$	78,4 $\pm 0,3$	+4,8 \pm 0,003

Figure 24
Effets du vérapamil sur le coeur isolé de grenouille en milieu hypopotassique
A: PA
B: Contraction

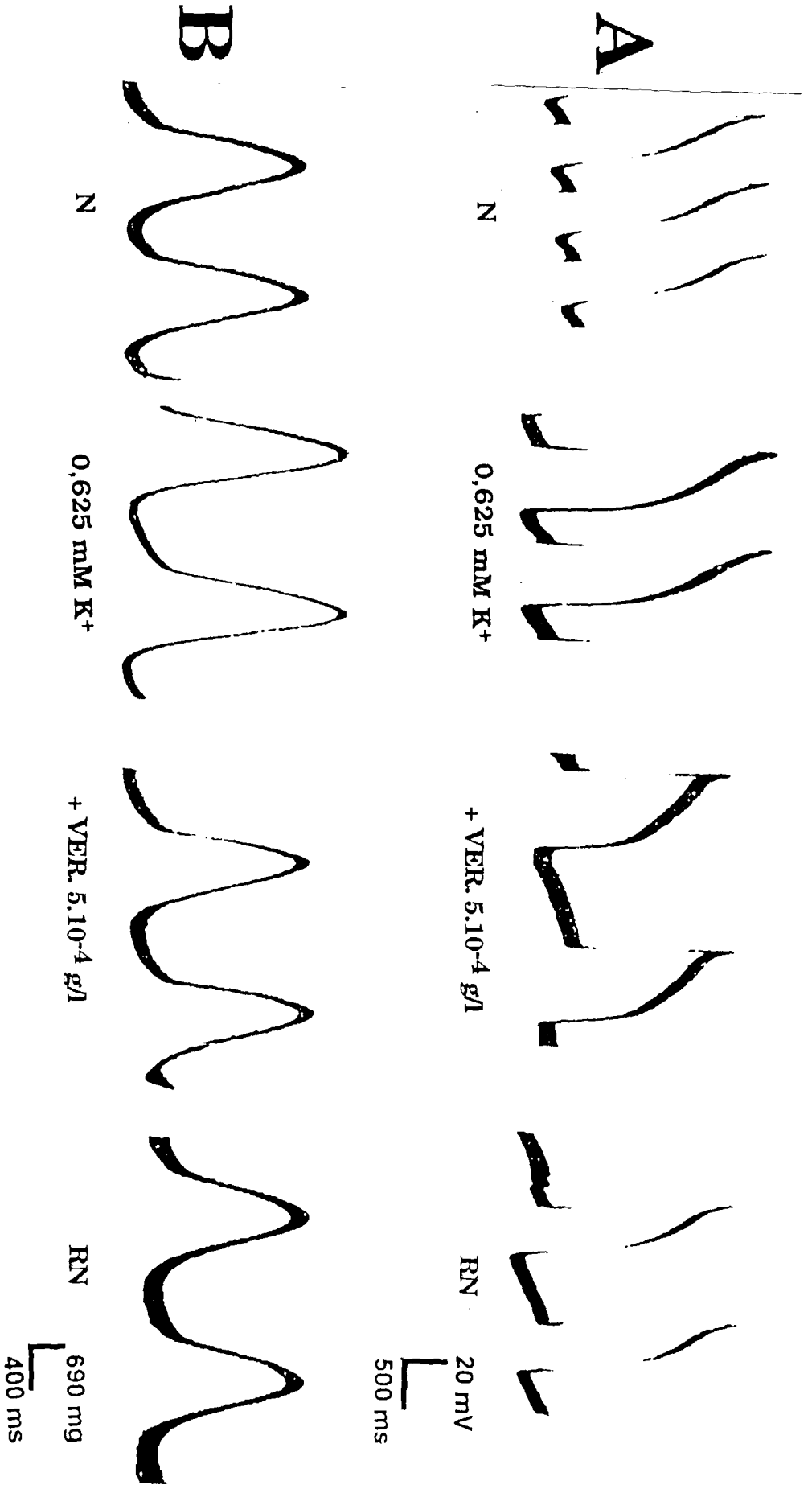


Figure 24

4. Discussion-Conclusion

Le vérapamil à la dose de 5.10^{-4} g/l induit une diminution de l'APA et un allongement de la DPA₅₀ et de la DPA₁₀₀.

La diminution de l'amplitude du PA du coeur et l'allongement de sa durée à 50% de repolarisation sous l'action du vérapamil peuvent s'expliquer par une diminution du courant calcico-sodique. L'allongement de la durée du PA à 100% de repolarisation traduit une réduction de la perméabilité potassique. Cette observation est en accord avec les travaux de HIRATA et coll. (1979) qui ont montré que le vérapamil utilisé à 2 mg/l réduit l'amplitude du PA et accroît sa durée; ce qui impliquerait une inhibition du courant entrant calcique et du courant sortant potassique (AKA, 1980; IMOTO et coll., 1985 et CARON et coll., 1993).

La diminution prononcée de l'APA en milieu hypocalcique contenant le vérapamil (fig. 23 A) rend compte du fait que le vérapamil accentue les effets du milieu hypocalcique; à savoir le blocage du courant entrant calcico-sodique et du courant sortant potassique (FERLINZ et coll., 1979; MEYER et coll., 1991). Ce qui explique l'augmentation de la durée du potentiel d'action en milieu hypocalcique et en milieu hypopotassique par le vérapamil (fig. 23 A et fig. 24 A). L'effet inhibiteur prononcé du vérapamil en solution hypocalcique serait due à son action anticalcique spécifique (FERLINZ et coll., 1979).

Cette action est confirmée sur l'activité mécanique, la réduction de 20,1% de l'amplitude des contractions du coeur isolé de grenouille, par le vérapamil en solution de référence est liée à l'action inhibitrice spécifique du vérapamil sur le courant calcique entrant lent selon HIRATA et coll., 1979 ; POSNER, 1985 ; HARAKI et MITSUI, 1988 ; MEYER et coll., 1991; CARON et coll., 1993; LITTLE et CHENG, 1994; SCHOLZ, 1994. La réduction de l'amplitude des contractions est en effet passée de 20,1% en solution de référence contenant le vérapamil, à 50% en solution hypocalcique contenant le vérapamil (fig. 23 B). Cette diminution de l'amplitude des contractions est de 14% en milieu hypopotassique contenant le vérapamil. Le vérapamil exerce donc un effet défavorisant plus marqué sur l'activité contractile en solution hypocalcique. La propriété anticalcique du vérapamil est ainsi exacerbée en milieu hypocalcique en raison de l'origine extra cellulaire du Ca^{2+} entraînant l'activation de l'appareil contractile cardiaque. Le vérapamil freinerait l'entrée du calcium dans la cellule. Il en résulte une diminution de la force contractile de la fibre myocardique et une

réduction de l'amplitude des contractions du coeur. Ces observations sont en accord avec celles de HIRATA et coll. (1979); ROCHTAING (1982) et IMOTO et coll.(1985).

Il ressort de ces observations que le vérapamil bloque le canal calcique ou calcico-sodique, ainsi que le canal potassique. C'est donc une substance anticalcique qui selon la classification de VAUGHAN-WILLIAMS est classée parmi les antiarythmiques.

Or, en solutions modifiées, JAT diminue également l'amplitude du PA, la DPA₅₀ et la DPA₁₀₀ respectivement de 8,69%, 14,11% et 6,70% en solution hypocalcique et de 10,45%, 16,36% et 17,74% en solution hypopotassique. L'amplitude des contractions est diminuée aussi d'environ 22% (tableaux XIX; fig. 21 B) par l'extrait dans le milieu hypopotassique.

Si l'on fait remarquer que le vérapamil diminue également l'amplitude du PA et des contractions respectivement de 8,88% et de 32,35% en milieu hypocalcique et de 30% et de 11,82% en milieu hypopotassique, l'on peut indiquer que les effets de JAT et ceux du vérapamil sont semblables au niveau de leur action inhibitrice sur l'influx calcique. Ces deux substances se comportent comme des anticalciques.

Par contre, le vérapamil contrairement à JAT allonge la DPA₅₀ et la DPA₁₀₀ tant en solution hypocalcique (78,93% et 79,04%) qu'en solution hypopotassique (11,11% et 20%).

Ce qui constitue la différence d'effet entre ces deux substances qui se manifeste au niveau de leur action sur la perméabilité potassique. D'une part, JAT induirait une augmentation de la perméabilité potassique ou une stimulation du canal potassique, et d'autre part le vérapamil provoque une nette inhibition de ce canal.

En raison de l'utilisation du vérapamil dans le traitement des tachycardies ventriculaires, de l'ischémie et de la fibrillation (CARON et coll.: 1993) et des effets semblables de JAT et du vérapamil sur l'activité électrique du coeur, on peut émettre l'hypothèse de l'intérêt de JAT dans des cas de troubles cardiovasculaires tels que les tachycardies et les fibrillations.

IV . INFLUENCE DE L'ATROPINE (ATR) SUR LES EFFETS DE JAT SUR L'ACTIVITÉ CONTRACTILE DU COEUR ISOLÉ

Les effets de JAT sur le coeur montrent une réduction de l'amplitude du PA et des contractions ainsi que de la durée du PA. Il est admis que l'acétylcholine exerce un effet inhibiteur sur le coeur qui se traduit en particulier par une réduction de la durée du PA (GARNIER; 1968). Étant donné que JAT provoque un raccourcissement de la durée du PA cardiaque, nous avons étudié l'interaction JAT- atropine au niveau de l'activité contractile du coeur pour tenter de préciser les sites d'action du principe actif de l'extrait en relation avec l'atropine (anticholinergique muscarinique).

1 . Effet d'une association JAT-ATR

La fig 25 A, représente un enregistrement de l'activité mécanique du coeur isolé en solution de référence et sous l'action de JAT et de l'atropine. Il est noté que l'amplitude des contractions en milieu de référence est de $3691 \pm 43,2$ mg ($n = 3$). JAT (10^{-1} g/l) fait passer cette valeur à $3250 \pm 40,9$ mg; soit $11,9 \pm 0,01\%$ de diminution. Cet effet est accompagné d'une diminution de la fréquence cardiaque ($13,25 \pm 0,2\%$).

Quand JAT (10^{-1} g/l) est associé à l'ATR (10^{-2} g/l) les valeurs de l'amplitude passent à $4163 \pm 69,5$ mg; ce qui correspond à une augmentation de 28,1% par rapport à l'amplitude des contractions normales.

2. Effet d'une association ATR-JAT

La figure 25 B montre qu'en présence de l'atropine seule à 10^{-2} g/l les contractions du coeur isolé de grenouille sont augmentées. La valeur normale de l'amplitude des contractions est égale à 1963 ± 205 mg ($n = 3$). Elle atteint $4014,33 \pm 235,2$ mg lorsque le coeur est perfusé avec l'atropine à 10^{-2} g/l ; ce qui correspond à une augmentation de $104,5 \pm 0,05 \%$. JAT à la dose 10^{-1} g/l associé à l'atropine, ramène l'amplitude des contractions à $3105 \pm 113,4$ mg.

On constate que JAT réduit partiellement ($26,8 \pm 0,03\%$) l'effet induit par l'atropine. La perfusion du coeur avec la solution de référence permet de retrouver les contractions normales.

Figure 25

**Interaction JAT-ATR (A) et ATR-JAT (B) sur les
contractions du coeur isolé de grenouille.
ATR. : Atropine.**

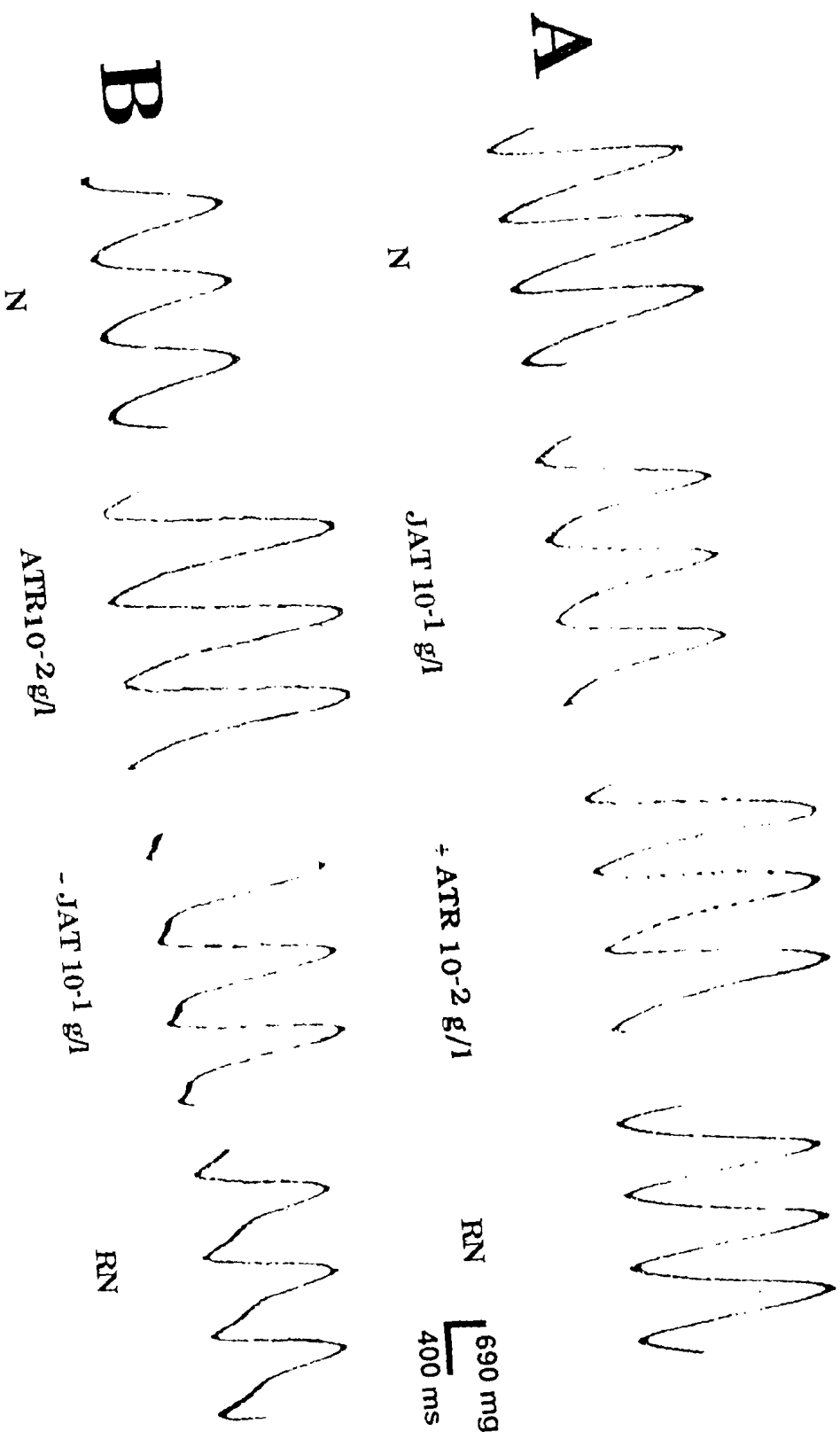


Figure 25

3 . Discussion - Conclusion

L'analyse des résultats sur l'interaction JAT-ATR montrent, d'une part qu'à la dose de 10^{-2} g/l l'atropine reverse l'effet inhibiteur de JAT sur la contraction du coeur isolé de grenouille et d'autre part, à 10^{-1} g/l JAT réduit l'amplitude des contractions préalablement accrue par l'atropine.

L'augmentation, par l'atropine, de l'amplitude de contractions du coeur préalablement réduite par JAT permet de penser que JAT utiliserait les mêmes récepteurs cholinergiques que l'atropine.

La perfusion du coeur isolé de grenouille avec l'atropine provoque une augmentation de l'amplitude des contractions. Cet effet favorisant sur la contraction serait dû à un accroissement de l'influx calcique suite à la fixation de l'atropine sur les récepteurs cholinergiques muscariniques. La diminution de l'amplitude des contractions induite par JAT en présence de l'atropine indique que JAT inhiberait le développement de l'influx calcique en agissant sur les récepteurs cholinergiques muscariniques. JAT antagoniserait donc l'action de l'atropine. Cette observation nous permet d'émettre l'hypothèse selon laquelle l'extrait développerait une action de type cholinergique muscarinique. En effet, comme l'ont montré CARON et coll. (1993), pour ce qui est de l'effet de la fixation de l'acétylcholine au récepteur muscarinique, on constate que JAT serait responsable d'une inhibition canaux calciques. Ce qui diminue le courant entrant calcique et par conséquent l'activité contractile du coeur. JAT entrainerait, parallèlement une augmentation d'un flux sortant potassique lié à l'ouverture de canaux potassiques comme l'indiquent les résultats obtenus sur le PA.

Cependant, JAT à une dose 10 fois plus forte ne réduit que partiellement l'effet de l'atropine. Ce qui permet de suggérer que JAT pourrait agir sur d'autres types de récepteurs.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'étude des effets de l'extrait aqueux des feuilles de Jatropha gossypifolia (JAT) nous a permis de montrer que cette substance utilisée en médecine traditionnelle a une valeur de la DL50 qui se situe à 305 mg/kg pc. C'est donc un produit thérapeutique qui est de surcroît toxique puisque selon DIEZI (1989) les substances présentant une DL50 proche de 5 mg/kg pc sont hautement toxiques. Celles dont la DL50 est proche de 5000 mg/kg pc seraient faiblement toxiques. Le choix des concentrations de JAT doit donc tenir compte de sa toxicité aiguë.

L'analyse des résultats issus des tests pharmacologiques permet de retenir:

1. Sur l'animal entier, JAT provoque, chez le cobaye, une augmentation de l'amplitude entre le tonus systolique et le tonus diastolique de la pression artérielle et une baisse de la fréquence cardiaque. L'augmentation de l'amplitude tonus systolique - tonus diastolique correspond en fait à une diminution du tonus diastolique.

L'étude de la pression artérielle avec la méthode de Ludwig a permis de mettre en évidence un effet hypotenseur de JAT sur la pression artérielle de lapin.

JAT aurait donc une action cardiodépressive.

2. Sur le coeur isolé aussi bien chez la grenouille que chez le cobaye, l'étude de l'activité électrique intracellulaire en présence de JAT montre:

- En solution de référence, une diminution du PM (9 mV), de l'amplitude (10 à 15%) et de la durée (15 à 25%) du PA.

- En solutions physiologiques à compositions ioniques modifiées, JAT exerce également une action inhibitrice sur le coeur isolé de grenouille. Cette action se traduit par:

- * une diminution plus marquée de l'amplitude du PA (APA) en solutions hyposodique et hypocalcique rendant ainsi compte d'un effet inhibiteur de JAT sur le courant ionique entrant calcique ainsi que sur le courant entrant lent sodique.

L'activité mécanique du coeur isolé de grenouille est réduite par JAT en milieu hypocalcique. JAT accentuerait ainsi le déficit du courant entrant lent calcique. De même, l'amplitude des contractions du coeur isolé est diminuée par JAT en milieux favorisant l'influx calcique (hypopotassique et hypercalcique), ce qui confirme le caractère

anticalcique de JAT.

* Le PA est allongé en solutions hypocalcique et hypopotassique. L'accroissement de la durée du PA est reversé sous l'effet de l'extrait aqueux de Jatropha gossypifolia.

Le raccourcissement de la durée du PA serait dû à un effet stimulant de JAT sur le courant sortant potassique.

Il ressort de cette étude que JAT est une substance cardio-inhibitrice qui entraîne une baisse de l'activité cardiaque et, par conséquent, induit un effet inotrope négatif. Cet effet passe par une réduction de l'influx calcique. Ce qui permet de suggérer que JAT pourrait être comparé aux substances antiarythmiques de groupe IV (antagonistes des mouvements du calcium) selon la classification de VAUGHAN - WILLIAMS (1984).

3. En effet, l'étude des effets comparés de JAT et du vérapamil nous a permis de préciser les effets anticalciques membranaires de JAT sur le coeur isolé. Cependant, alors que le vérapamil inhibe le courant sortant potassique, ce qui augmente la durée du PA, JAT stimulerait le courant sortant potassique, ce qui induit une réduction de la durée du PA.

4. Sur l'activité mécanique du coeur isolé de grenouille, JAT et le vérapamil réduisent l'amplitude des contractions aussi bien en solution de référence qu'en milieux à compositions ioniques modifiées. L'inhibition exercée par JAT sur la contraction en milieu favorisant l'influx calcique (solution hypopotassique notamment) est plus marquée que celle provoquée par le vérapamil; confirmant ainsi l'hypothèse du caractère hautement anticalcique de cette substance pharmacologique.

5. L'antagonisme exercé par JAT vis-à-vis de l'atropine permet de dire que JAT activerait les récepteurs cholinergiques du myocarde, ce qui rend compte de son effet cardioinhibiteur.

Les propriétés bioactives de JAT, substance antiarythmique, anticalcique, stimulant potassique, mises en évidence dans notre étude révèlent des indices intéressants de recherches à des fins thérapeutiques.

Compte tenu de ses effets, JAT pourrait être considéré comme une substance pharmacologique active sur le système cardio-vasculaire. A ce titre, il mérite une étude plus poussée afin de le purifier et d'en

isoler le ou les principes actifs.

Il nous semble également indispensable de réaliser ultérieurement, des investigations sur d'autres structures excitables tels que le muscle lisse vasculaire ou même d'autres fonctions comme le système nerveux.

Il s'agira, en utilisant des techniques appropriées et des substances agonistes et/ou antagonistes connues, de mieux comprendre le mode d'action et de rechercher les sites d'action de JAT. Ceci, afin de préciser l'utilisation de cette plante en médecine traditionnelle et en vue d'en produire des préparations médicamenteuses adaptées pour certains troubles cardiovasculaires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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.

ADJANOHOON, E. J. (1990)

État d'évolution de l'ethnopharmacopée africaine.

Bull. Med. Trad. Pharm., 4 (1).

ADJANOHOON, E. J.; AKE-ASSI, L.; ABEYE, J.; GUINKO, S.; GIGUET, R. et BANGAVOU, Y. (1978)

Contribution à l'identification et au recensement des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle et la pharmacopée en République Centrafricaine.

Ed. ACCT: ISBN 92-9028-009-3

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

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali.

Ed. ACCT; ISBN 92-9028-009-3

ADJANOHOON, E. J.; AKE-ASSI, L.; FLORELI, J.J.; GUINKO, S.; AHYI, A.M.R. et RAYNAL, J.(1980)

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Niger.

Ed. ACCT; ISBN 92-9028-009-3

ADJANOHOON, E. J.; AKE-ASSI, L.; FLORELI, J.J.; GUINKO, S.; AHYI, A.M.R. et RAYNAL, J.(1986)

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo.

Ed. ACCT; ISBN 92-9028-009-3: p. 163.

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

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

Ed. A.C.C.T; ISBN 92-9028-152-9: p.253.

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^{ème} cycle, C. Univer. Cocody; Abidjan; 188 p.

AKA, K.J. (1972).

Influence de l'imprégnation thyroïdienne sur l'activité électrique de la fibre sino-auriculaire de grenouille. Etude par la technique du double "sucrose-gap".

Thèse de 3^{ème} cycle; Poitiers, France.

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 pages.

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.

AKÉ ASSI, L. (1990)

Médecine Traditionnelle et Pharmacopée

Rapport sur le colloque international sur la médecine traditionnelle africaine à Abidjan, Côte-d'Ivoire.

Bull. Med. Trad. Pharm., ACCT, vol.4 n°2: 203 pages.

AKÉ ASSI, L. et TAHIRI ZAGRET, C. (1989)

plantes médicinales actives dans le domaine génital selon la pharmacopée ivoirienne.

Univ. Abidjan: 2-3.

ALBERT, B. ; BRAY, D. ; LEWIS, J. et RAFF, M. (1990)

Biologie moléculaire de la cellule.

2^o éd. Med. Sci. ; Flammarion. pp. 613-625.

ALMOTREFI, A. A. and DZIMIRI, N. (1991)

Effects of β -adrenergic blockers on Na^+/K^+ -ATPase activity in guinea-pig heart preparations: comparison with ouabaine.

Arch.Intern. Pharmacodyn. Ther., **310**, (1/2): 94-100.

BOUQUET, A. et DEBRAY, M. (1974)

Plantes médicinales de la Côte d'Ivoire.

Travaux et Documents de l'ORSTOM, **32**, Ed. ORSTOM.

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.

- CAMPBELL, K.P. ; KNUDSON, C.M. et IMAGAWA, T. (1987)
 Identification and characterization of the high affinity [³H] ryanodine receptor of the junctional sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release channel.
 J. Biol. Chem., **262** : 6460-6463.
- CARL, A. and SANDERS, K.M. (1989)
 Ca²⁺-activated K channels of canine colonic myocytes.
 Am. J. Physiol., **257** (cell physiol. 26) : c470-c480.
- CARON, J. ; GUEDON-MOREAU, L. et LIBERSA, C. (1993)
 Antagonistes des mouvements du calcium et troubles du rythme.
 Thérapie, **48** : 685-695
- COHEN, M. L. and KURZ, K. D.(1988)
 Pinacidil induced vascular relaxation: comparison to others vasodilators and to classical mechanisms of vasodilation.
 J. Cardiovasc. Pharmacol. **12** : S5 - S9.
- COLATSKY, I.J. ; BIRD, L.B. ; JURKIEWICZ, N.K. and WENDT, R.L. (1987)
 Cellular electrophysiology of the new antiarrhythmic agent Recainam (wy- 42,362) in canine cardiac purkinje fibers.
 J. Cardiovasc. Pharmacol. , **9** : 435-444.
- CORABŒUF, E. (1963)
 Quelques données sur l'activation électrique cardiaque envisagée à l'échelle cellulaire.
 Cahier, coll. Med. **4**, (15): 1-12.
- CORABŒUF, E. et WEIDMANN, S.(1949)
 Potentiel de repos et potentiel d'action du muscle cardiaque mesurés à l'aide d'électrodes intracellulaires.
 C. R. Soc. Biol., Paris, Vol. **143**, pp. 1329-1331.
- DATTE, Y. 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.
- DECK, K. A. ; KERN, R. and TRAUTWEN, W. (1964)
 Voltage clamp technic in mammalian cardiac fibers
 Pflügers Arch. **280** : 50 -62.

DIEZI, J. (1989)

Toxicologie : principes de base et répercussions cliniques.
in "pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications
thérapeutiques".

Ed. SLATKINE-GENEVE, pp. 33-44.

ENDOH, M. ; SHIBASAKI, T. SATOH, H. et NOROTA, I. (1991)

Differents mechanisms involved in the positive inotropic effects of
benzimidazole derivate UD-CG-115 BS (Pimobendan) and its
demethylated metabolite UD-CG-212 CL in canine ventricular
myocardium.

J. Cardiovasc.-Pharmacol. **17**(3) : 365-375.

ENUI, M.; SAITO, A. and FLEISCHER, S. (1987)

Purification of the ryanodine receptor and identity with feet
structures of junctional terminal cisternae of sarcoplasmic
reticulum from fast skeletal muscle.

J. Biol. Chem., **262** : 1740-1747.

FAUCON, G ; AUPETIT, J.-F. ; GERENTES-CHASSAGNE, I. ; LOUFOUA-
MOUNDANGA, J. ; LARBRE , J.-P. and TIMOUR, Q. (1991)

Le risque arythmogène des antiarytmiques : Etude avec les produits
de classe Ic au cours de l'ischémie myocardique.

Bull. Acad. Natle. Med., **175**, (2) : 217-225.

FERLINZ, J. ; EASTHOPE, J.L. and WILBERT, S.A. (1979)

Effects of vérapamil on myocardial performance in coronary
disease.

Circulation, **59** (2) : 313-319.

FISCHMEISTER, R ; BROCAS-RANDOLPH, M. ; LECHENE, P. ;
ARGIBAY, J.A. and VASSOR , T. G. (1986)

A dual effect of cardiac glycosides on Ca current in single cells of frog
heart.

Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. **406** : 340-342.

FOURNIER, A. ; BUISSON, R. ; HAÏAT, R. et LAGRUE, G. (1978)

La déplétion potassique. pp 173-208.

Ed. MERCK SHARP & DOHME ; PARIS.

FUNCK-BRENTANO, C. (1992).

Canaux potassiques et arythmies.

Arch. mal. coeur ; **85** (IV) : 9-13.

GANONG, F.W. (1977)

Physiologie médicale.

Ed. MASSON ; PARIS, NY, BARCELONE, MILAN.

GARGOUÏL , Y. M. (1958)

Relations entre l'activité électrique cellulaire et globale du coeur et certains aspects de son métabolisme.

Thèse Sciences; Poitiers.

GARNIER, D. (1968)

Analyse électrophysiologique des propriétés de la membrane cellulaire cardiaque en absence d'ions bivalents : Interprétation du plateau des réponses myocardiques .

Thèse Doctorat ès-Sciences Univ. Poitiers 143 pages.

GBEASSOR, M. , KOSSOU, Y , AMEGBO, K. ; SOUZA, C.(de)

KOUMAGLO, K. and DENKE, A. (1989)

Antimalarial effects of eight african medicinal plants.

J. Ethnopharmacol. , **25** : 115-118.

GENDRE , D. (1966)

Influence des ions K^+ , Na^+ , Ca^{++} sur l'activité électrique cardiaque transmembranaire de l'embryon de mammifères.

Diplôme d'Etudes Supérieures. Univ. Poitiers 74 pages.

GILLIS, J.-M. (1975)

Le contrôle intracellulaire de la contraction musculaire.

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

GLITSCH , H. G. et RASCH , R.(1986)

An effect of noradrenaline on resting potential and Na activity in sheep cardiac purkinje fibres.

Pflügers Arch., Eur. J. Physiol. **406** : 144-150.

GOLDMANN, D. E. (1943)

Potential impedance and rectification in membran.

J. Gen. Physiol. **27**, 37-60.

GOTO, M. (1986)

Depolarization induced automaticity in the myocardium : Its ionic mechanisms and relation to excitability changes.

Japan. J. Physiol. **36** (1) : 1-14.

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.

GUYTON, A.C.(1974)

Physiologie de l'homme.

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

- HADJIKY, P. et GROSGOGAT, Y. (1989)
 Histologie et cytologie du coeur.
 Encyclo. Med. Chir. (Paris, France) Coeur - Vaisseaux ,11001 B¹⁰,
9 : 1 - 13.
- HALLAM, T.J. and RINK, T.J. (1989)
 Receptor mediated Ca^{2+} - entry : Diversity of function and mechanism.
 T.I.P.S., **10** : 8-10
- HEMPTINNE, A., (de) (1971)
 The frequency dependance of outward current in frog auricular fibres.
 An experimental and theoretical study.
 Pflügers Archiv., **329**: 332-340.
- HIRANO, Y. and HIRAOKA, M. (1986)
 Changes in K^+ currents induced by Ba^{2+} in guinea-pig ventricular
 muscle.
 Am. J. Physiol. **251** (Heart Circ. Physiol. 20) : H24 - H33.
- HIRATA, Y. ; KODAMA, I. ; IWAMURA, N. ; SHIMIZU, T. ; TOYAMA, J.
 and YAMADA, K. (1979)
 Effects of verapamil on canine purkinje fibres and ventricular muscle
 fibres with particular reference to the alternation of action potential
 duration after a sudden increase in driving rate.
 Cardiovasc. Res. , **XII** , (1): 1-8.
- HODGKIN, A. L. and KATZ, B. (1949)
 The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of
 the squid.
 J. Physiol. (London) **108**, 449-472.
- HÖGESTÄTT, E.D. (1984)
 Caractérisation of two different calcium entry pathways in small
 mesenteric arteries from rat.
 Acta. Physiol. scand., **122** : 483-495.
- HONERJÄGER, P. ; LOIBL, E ; STEIDL, I ; SCHÖNSTEINER, G. and ULM,
 K.(1986)
 Negative inotropic effects of tetrodotoxin and seven class I
 antiarrhythmic drugs in relation to sodium channel blockade.
 Naunyn-schmiedberg's Arch. Pharmacol., **332** : 184-195.
- IKEMOTO, Y; YATHAN, A ; IMOTO, Y ; and ARIMURA (1986)
 Reduction in the myocardial sodium current by Halothane and
 thiamylal.
 Japan. J. Physiol. **36** : 107-121.

- IMOTO, Y ; EHARA, T and GOTO, M. (1985)
 Calcium channel currents in isolated guinea-pig ventricular cells superfused with Ca-free EDTA solution.
 Japan. J. Physiol. , **35** : 917-932.
- IRWINE, F. R. (1961)
 Woody plants of Ghana, p. 236.
 Ed. Oxford Univ. PRESS., London.
- JORGENSEN, A.O. ; SHEN, A.C.-Y. and CAMPBELL, K.P.(1985)
 Ultrastructural localization of calsequestrin in adult rat atrial and ventricular muscle cells.
 J. Cell. Biol., **101** : 257-268.
- KARAKI, H. and MITSUI (1988)
 Vérapamil- sensitive and less sensitive contractions in the intestinal smooth muscle of the guinea-pig taenia caeci.
 Japan. J. Pharmacol. , **46** : 325-330.
- KARAKI, H. and WEISS, G.B. (1984)
 Calcium channels in smooth muscle.
 Gastroenterology 87; **4** : 960 - 970.
- KARAKI, H. and WEISS, G.B. (1988)
 Calcium release in smooth muscle.
 Life Sci. 42; **2** : 111 - 122.
- KAWARABAYASHI, T; KISHIKAWA, T., and SUGIMORI, H (1986)
 Effects of external calcium and calcium antagonist : Diltiazem on isolated segments of pregnant human myometrium.
 Asia. oceania. J. Obstet. Gyneacol., **12**, (3) : 409-417.
- KONE, P. P. (1980)
 Etude toxicologique, électrophysiologique et pharmacologique du venin de Naja nigricolis (Elapidée de Côte d'Ivoire) et d'une substance antivenimeuse de la pharmacopée traditionnelle africaine (extrait de Securidaca longepedunculata, Polygalacée)
 Thèse Doctorat ès -Sciences, Univ. Abidjan; n°58 172 pages
- KOVACS, R.J. ; NELSON, M.T. et HEATHER, K.B. (1988).
 Phospholamban forms Ca²⁺ - selective channels in liquid bilayers.
 J. Biol. Chem. , **263** : 18364-18368.
- KREHER, P. (1973)
 Activité électrique cardiaque et analyses des courants ioniques transmembranaires en fonction de la température chez un mammifère hétérotherme : le Pangolin.
 Thèse Doctorat ès-sciences-Univ . Abidjan- n°18. 158 pages.

- LAI, F.A. ; ERICKSON, H.P. et ROUSSEAU, E. (1988)
Purification and reconstitution of the calcium release channel from skeletal muscle.
Nature, **331** : 315-319.
- LANGTON , P. D ; BURKE , E. P. and SANDERS, K. M. (1989)
Participation of Ca currents in colonic electrical activity.
Am. J. Physiol. , **257** , (cell physiol .26) : C470-C480
- LANGENDORFF, O. (1895)
Untersuchungen am überlebenden saügetierherzen.
Pflügers Archiv., Vol. **61**, pp. 291-339.
- LATHIERS, C.M. (1995)
Treatment of congestive heart failure-Digitalis glycosides.
Essential of Pharmacology. Smith & REYNARD, Ed. SANDERS
Company, pp 240-311.
- LEWARTOWSKI, B. and PYTOWSKI, B. (1987)
Cellular mechanism of the relationship between myocardial force and frequency of contraction.
Prog. Biophys. molec. biol., **50** : 97-120.
- LILLEHAUG, J. R. ; KLEPPE, K. ; SIGEL, C.W.and KUPCHAN, S.M. (1973)
Reaction of biological thiols with the tumor inhibitor jatrophone.
Inhibition of RNA polymerase.
Biochimica et Biophysica Acta, **327** : 92-100.
- LINDEMANN, J.P. and WATANABE, A.M. (1985)
Phosphorylation of phospholamban in intact myocard
Role of Ca²⁺ -calmodulin-dependent mechanisms.
J. Biol. chem., **260** : 4516-4525.
- LING, J. et GERARD, R.-W. (1949)
The normal membrane potential of frog Sartorius fibres.
J. Cell. Comp. Physiol., Vol. **34**, pp. 383-396.
- LITTLE, W.C. and CHENG, C.P. (1994)
vascular versus myocardial effects of calcium antagonists.
Drugs (United States), **47** (suppl.4) : 41-45.
- 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.

LOROUGNON-GUEDE, J. (1995)

Médecine traditionnelle africaine

Tom II. Plantes et pharmacopée chez le bété de la région de Daloa.
(Côte-d'Ivoire) (communication personnelle).

MARTHAN, R. (1992)

Mécanismes cellulaires de la contraction du muscle lisse bronchique.
Arch. Intern. Physiol. Bioch. Biophys. , **100** : A27-A40.

MARTHAN, R. et STEPHENS, N.L. (1994)

Mécanisme de l'hyperactivité bronchique : rôle du muscle lisse.
Rev. Mal. Resp. , **11** : 149-159.

Mc CORMACK, J.; BOYETT, M.R. ; JEWELL, B.R. and ORCHARD, C.H. (1988)

Ion Movement and contractility in heart cells.
T.I.P.S. ; **9**, (10) : 343-345.

MEYER , E. C. ; SOMMERS , de K. ; and AVENANT, J. C. (1991)

The effect of verapamil on cardiac sympathetic function.
Eur. J. Clin Pharmacol. ; **41**: 517-519.

MIRONNEAU, C. (1992)

Canaux calciques : Approche structurale et fonctionnelle.
Bull. Soc. Pharm. Bordeaux ; **131** : 93-106.

N'GUESSAN , K. R. (1990)

Evaluation de l'activité antivenimeuse de Rhaphiostylis beninensis
de la famille des Icacinacées.
Thèse Doctorat Pharmacie; Abidjan; n° **71**.

NAGURA, J. ; MURAYAMA, B. ; HARADA, N. ; SUZUKI, K.;
MIYANO, T. ; YAJIMA, M. and TAKEYA, K. (1986)

Cardiovascular effects of NPK-1886, a new dihydropyridine
compound with calcium entry blocking activity.
Japan. J. Physiol. , **40** : 399-409.

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.

* OGBOBE, O. and AKANO, V. (1993)

The physico-chemical properties of the seed and seed oil of Jatropha
gossypifolia.
Plants food. Human Nutrition, **43**: 197-200.

- OKABE, K. , KITAMURA, K. , and KURIYAMA, H. (1988)
The existence of a highly tetrodotoxin sensitive Na channel in freshly dispersed smooth muscle cells of rabbit main pulmonary artery.
Pflügers Arch. , **411** : 423-428.
- POTREAU, D. (1975)
Effets des ions divalents Ca , Sr, Ba sur les perméabilités de la membrane cardiaque.
Thèse Doctorat Spécialité, Poitiers, France.
- POUSSET , J. L. (1989)
Plantes médicinales africaines. Utilisation pratique.
Ed. Ellipses; ACCT: 3 - 12.
- PRASAD, Y. R ; ALANKARARAO, G.S.J.G. and BABY, P. (1992)
Constituents of the seeds of Jatropha gossypifolia.
Fitoterapia, **LXIV**, (4) : 376.
- PURUSHOTHAMAN, K.K.; CHANDRASEKHARAN, S.; CAMERON, A.F. ;
CONNELLY, J.D. ; LABBE, C. ; MALTZ, H. and RYCROFT, D.S. (1979)
Jatropholones A and B, new diterpenoids from the roots of Jatropha gossypifolia (Euphorbiaceae): crystal structure analysis of Jatropholone B.
Tetrahedron letters, **11** : 479-980.
- PUTNEY, Jr., J.W. (1990)
Receptor-regulated calcium entry.
Pharmac. ther. ; **48** : 427-434.
- QUAST, U. ; GUILLON, J.M. and CAVERO, I. (1994)
Cellular Pharmacology of potassium channel openers in vascular smooth muscle.
Cardiovasc. Res., **28** (6) : 805-810.
- RAGEAU, J. (1973)
Plantes médicinales de Nouvelle Calédonie.
Travaux et Documents de l'ORSTOM, **23**, Ed. ORSTOM.
- ROCHETAING, A. (1982)
Etude de la repolarisation ventriculaire du coeur d'Eidolon helvum: hypothèse sur la nature ionique de la "brèche".
Thèse Doctorat 3^e cycle-U.S.M. Grenoble- 168 pages.
- ROUGIER, O. (1968)
Le potentiel d'action cardiaque: interprétation d'après les données du "voltage-clamp".
Thèse de Sciences, Poitiers, France.

ROUGIER, O. ; VASSORT, G.; GARNIER, D.; GARGOUÏL Y.-M. et CORABOEUF, E. (1968)

Données nouvelles concernant le rôle des ions Na^+ et Ca^{++} sur les propriétés électrophysiologiques des membranes cardiaques; existence d'un canal lent.

C. R. Acad. Sci., Paris, Vol. **226**, pp. 1482-1485.

ROUGIER, O. ; VASSORT, G.; GARNIER, D.; GARGOUÏL Y.-M. et CORABOEUF, E. (1969)

Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential.

Pflügers Archiv., Vol. **308**, pp. 91-110.

SATOII, H. and VASSALÉ, M. (1989)

Role of calcium in Caffeine-Norepinephrine interactions in cardiac purkinje fibers.

Am.J. Physiol. **257** (Heart. circ. Physiol.26): H226-H237.

SCHOLZ, H. (1994)

Classification and mechanism of action of antiarrhythmic drugs.

Fundam. Clin. Pharmacol. **8** (5) : 385-90.

SCHORDERET, M.; et MAIRE, J. Cl.(1989)

Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.

Ed. FRISON-ROCHE ; PARIS, pp. 86-94.

SOUZA, C. (de); AMEGAVI, K.K.; KOUMAGLO, K. et GBEASSOR, M. (1993)

Etude de l'activité antimicrobienne des extraits aqueux totaux de dix plantes médicinales.

Rev. Med. Pharm. Afr., **7** (2) :109-115.

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. (Netherlands), **140** (2) : 103-117

STEINBERG, M.I. ; ERTEL, P.; SMALLWOOD, K.J. ; WYSS, V. and ZIMMERMAN, K. (1988)

The relation between vascular relaxant and cardiac electrophysiological effects of pinacidil.

J. cardiovasc. Pharmacol., **12** (suppl.2): 530-540.

TAYLOR, M.D. ; SMITH III, A.B. ; FURST, G.T. ; GUNASERKARA, S.P. ; BEVELLE, A.C. ; CORDELL, G.A. ; FARNSWOTH, N.R. ; KUPCHAN, S.M. ; UCHIDA, H. ; BRANFMAN, A.R. ; DAILEY, Jr. R.G. and SNEDEN, A.T. (1983)

New antilenkemic jatrophone derivatives from Jatropha gossypifolia : structural and stereochemical assignment through Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.

J. Am. Chem. Soc., **105** : 3177-3183.

TINTO, W.F. ; JOHN, L.M.D. ; REYNOLDS, W.F. and Mc LEAN, S. (1992)

Triterpenoids of Jatropha gossypifolia.

J. Nat. Products, ; **55** (6) : 807-809.

TOKPANOU-N'JOLE, I. et BOPELET, M.(1989)

Effets d'extraits de Gmelina arborea (Verbénacée) sur le système cardiovasculaire du rat.

Bull. Méd. Trad. Pharm., **3** (2): 143 - 151.

TRICOCHÉ, R. (1967)

Spécificité de l'activité électrique transmembranaire du myocarde.

Sécrétions endocriniennes et électrogénèse cardiaque.

Thèse de Sciences, Poitiers, France.

TRICOCHÉ, R. (1968)

Électrophysiologie cardiaque comparée dans la série animale.

Ann. Univ. Abidjan, Série E; **Tome I ; 2** : 280 - 359.

VAN BREEMEN, C. and SAIDA, K. (1989)

Cellular mechanism regulating $[Ca^{2+}]_i$ in smooth muscle.

Annu. Rev. Physiol. , **51** : 315-327.

VAUGHAN-WILLIAMS, E.M. (1984)

A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs.

J. Clin. Pharmacol. **24**: 129-147.

VERRIJK, R. ; PUNENBURG, R.M.M. ; VAN ROOIJ, H. H. ; WEMER, J. and PORSIUS, A.J. , (1990)

Cellular mechanisms in excitation-contraction coupling.

Pharmazie, **45**, H-11: 818 - 824

WALI, F.A. and GREENIDGE, E. (1986)

Effect of calcium antagonists on vascular responses of bovine coronary artery to acetylcholine, noradrenaline and

5 - Hydroxytryptamine.

Japan. J. Physiol., **36** : 807-813.

WOODBURY, J.-W. et BRADY, A.-J. (1956)

Intracellular recording from moving tissues with a flexibly mounted ultramicroelectrode.

Science, **123**: 100-101.

WORCEL, M. (1983)

Le muscle : la contraction musculaire.

in: Physiologie Humaine. ; pp 868-884.

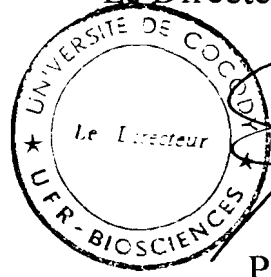

2è Ed. Flammarion.

YUE, D.T. and MARBAN, E. (1988)

A novel cardiac potassium channel that is active and conductive at depolarized potentials.

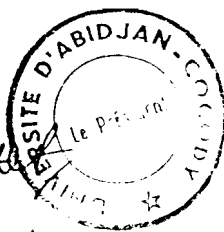
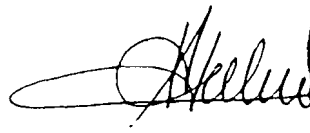
Pflügers Arch. , **413** :127-133

Vu et approuvé
Abidjan le 22 Décembre 1998
Le Directeur de l'UFR Biosciences



Prof. Y. TANO

Vu et permis d'imprimer
Abidjan le 22 Décembre 1998
Le Président de l'Université de Cocody



Prof. HAUHOUOT Asseypo