

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
UNIVERSITY OF YAOUNDE I



FACULTE DES SCIENCES
FACULTY OF SCIENCE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES
DEPARTMENT OF ANIMAL BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE
LABORATORY OF ANIMAL PHYSIOLOGY

**Effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza*
macrantha (Hook.f) Exell & Mendonça sur l'hypertension
artérielle secondaire chez le rat**

THESE

Présentée et soutenue en vue de l'obtention du Doctorat/Ph.D en Biologie Animale
Option: Physiologie Animale

Par

ABOUBAKAR OUMAROU Bibi-Farouck

Matricule: 04W395

D.E.A en Physiologie Animale

Sous la Direction de

DIMO Théophile

Professeur

Année Académique 2015



REMERCIEMENTS

Je tiens ici à exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réussite de ce travail:

- au Professeur DIMO Théophile, je voudrais vous témoigner ma reconnaissance pour avoir encadré ce travail, je vous remercie particulièrement pour votre rigueur scientifique, votre exigence, votre généreuse disponibilité et vos encouragements qui m'ont permis de partager votre expérience et vos connaissances scientifiques;
- au Professeur KAMTCHOUING Pierre, je voudrais exprimer mon estime et mes remerciements pour les conseils avisés tant pour la réflexion scientifique que pour la conduite globale de la thèse; merci pour votre disponibilité à signer nos multiples documents à chaque fois qu'une opportunité s'est présentée;
- au Professeur NGUELEFACK Téléspore, merci de m'avoir chaleureusement accueilli au sein de votre Laboratoire à l'Université de Dschang et de m'avoir prodigué des conseils pratiques pour l'avancement de mon projet scientifique;
- au Professeur DZEUFLET DJOMENI Paul Désiré, merci pour votre calme, votre gentillesse et votre disponibilité à toujours nous écouter malgré la charge du travail que vous avez au quotidien, mes sincères remerciements pour votre aide dans la réalisation de la partie histologie de cette thèse et pour toutes les tasses de café que vous m'avez toujours offert à chaque fois que je passais à votre bureau;
- au Professeur BILONG BILONG Charles Felix, Chef de Département de BPA, je voudrais vous exprimer ma gratitude pour votre disponibilité et votre appui technique dans la réalisation de cette Thèse;
- aux Drs NGO LEMBA TOM Esther et BILANDA Danielle Claude, merci de m'avoir tenu par la main dès mon arrivée dans le Laboratoire de Physiologie Animale, je voudrais également vous témoigner ma reconnaissance pour vos conseils, vos encouragements et pour tout le travail réalisé ensemble dans le cadre de cette thèse;
- aux Drs NGUEGUIM TSOFAK Florence et GOUNOUE Raceline, merci pour votre aide précieuse, votre gentillesse et les discussions toujours fructueuses;
- à tous mes Enseignants de Physiologie Animale, trouvez ici l'expression de mon estime et de ma profonde gratitude pour m'avoir fait bénéficier de vos conseils, de vos compétences et de vos connaissances;

- aux différents membres du jury, vous me faites un très grand honneur en acceptant de juger ce travail et de poser un regard critique sur ce dernier afin de me permettre de l'améliorer, je vous en remercie;
- à la Third World Academy of Sciences (TWAS), merci pour le don de matériel accordé au professeur DIMO Théophile à travers la bourse N° 06-020RG/BIO/AF/AC;
- aux Ministères de la Fonction Publique et de la Réforme Administrative et des Enseignements secondaires, merci de m'avoir accordé une mise en stage de 4 ans pour finaliser mon Diplôme de Professeur de l'Enseignement Secondaire Deuxième Grade (DIPES II) à l'Ecole Normale Supérieure de Yaoundé I et achever mes travaux de thèse;
- à M. TINA Roger, merci de m'avoir donné l'information selon laquelle les feuilles de *Jateorhiza macrantha* sont utilisées de manière empirique pour le traitement de l'hypertension artérielle;
- à M. BELLA NDZANA Martin Thierry, mon compagnon de «labo», nous avons progressé ensemble tout au long de ces années de thèse, merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ta disponibilité infaillible, ton enthousiasme, bref pour tout le travail accompli ensemble; je te remercie également pour les discussions fructueuses et pour les morceaux de poissons que nous avons souvent partagés à des heures tardives après des longues journées de travail au Laboratoire;
- à M. Ousmane Keita, Assistant à l'Université de Bamako au Mali, merci pour le travail accompli ensemble et surtout pour la réalisation d'une partie de la phytochimie de cette thèse;
- à mes camarades de promotion notamment ATSANG A KIKI Giselle, KADA Sanda Antoine, OUAFO Carole, KOUEMOU Nadège et AICHA Lindoux II, je voudrais vous témoigner mon amitié et mes remerciements, ensemble nous avons mis sur pied une équipe chaleureuse «Physio 07», qui a contribué à mon épanouissement personnel et scientifique au cours de ces années de thèse, trouvez ici l'expression de ma reconnaissance pour le travail accompli ensemble;
- à tous les étudiants du Laboratoire de Physiologie Animale et en particulier à TABI Thierry, OBAMA Pierre, MENGUE Sandrine, TEMDIE Roméo, NDJIAZA Joseph, TCHUENDEM Linda, TCHOUPOU Huguette, AMFOUO Yannick, KAMENI Mireille, BEPPE Galba, WENDJA Monique, KEUGNI Brice, merci pour l'atmosphère amicale au sein du laboratoire, pour votre soutien indéfectible et pour vos encouragements;

- à mes oncles MOHAMADOU Toukour et OUMAROU, merci de votre soutien constant, de vos conseils et de vos encouragements, c'est une grâce immense pour moi d'avoir des tontons aussi merveilleux que vous à mes côtés;
- à ma tante HADJA FADIMATOU (DADA), merci pour ton affection, pour ton soutien permanent et pour tous les sacrifices que tu fais pour moi, trouve ici l'expression de mon amour et de ma reconnaissance;
- à Mmes HADJA AMINA épouse SIBAMA et NGA GERMAINE épouse YAYA, merci pour l'énorme sacrifice et pour toute l'attention que j'ai pu bénéficier à vos côtés;
- à mes petites sœurs RAHINATOU Amira et SAADATOU Yasmine, à ma tante chérie AISSATOU Moussa et à mon grand frère ABDOU kassala, merci pour votre amour, votre soutien et vos encouragements;
- à Mme BENDEGUE EMEBE Alexandrie Julia, ma fidèle amie, merci pour ton soutien, pour tes encouragements, tes conseils et surtout pour ton amitié;
- à M. DATDJE Josué, tu n'as jamais hésité un seul instant à mettre à ma disposition ton véhicule et tes compétences en maintenance informatique, merci pour cet énorme sacrifice mon frangin;
- à Ms. MOHAMADOU Guidado, ALHADJI LAMINOU et MOHAMADOU Awal et à mes oncles YOUSOUFA Baba et LAMINOU Yaya, merci pour vos conseils et vos encouragements;
- à Dr MELI Berly, Mme TIABOU Julienne, Mme DOUANLA Adèle et M. LONKENG Rodrigue, merci d'avoir pris soin de ma santé dans votre structure sanitaire;
- je souhaite enfin adresser mes remerciements à tout mon entourage, à mes amis et à tous ceux qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à l'élaboration de ce travail, je pense notamment à Maman Honorine et à ses filles Martine, Chouchou, Nadège et Claudia. Je pense aussi à BELIBI Jean Blaise, BESSALA Eyébé, ETOUNDI Martiale, HAOUA Balkissou, OUSMANOU Garba, IBRAHIMA Bako, NTANG Marie, BOUBAKARI Sadjou, IDRISOU Adamou, DIEPE Arno, ANDOMO Yannick, KIAM Bitep, NGANJOUON Dieu-Béni, NIMAMANA Armand et toutes les personnes dont les noms ont été omis.

SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DES SCIENCES	i
DEDICACE.....	x
REMERCIEMENTS	xi
LISTE DES FIGURES	xvii
LISTE DES TABLEAUX.....	xx
LISTE DES ABREVIATIONS	xxiii
RESUME.....	xxiv
ABSTRACT	xxvi
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
I.1. Le système cardiovasculaire	6
I.1.1. Anatomie et physiologie du cœur.....	6
I.2. Réseau vasculaire	10
I.2.1. Vaisseaux sanguins.....	11
I.2.2. Architecture générale des vaisseaux sanguins	12
I.2.3. Pression artérielle	13
I.3. Régulation de la pression artérielle	14
I.3.1. Régulation nerveuse	15
I.3.2. Endothélium et régulation du tonus vasomoteur	16
I.3.3. Système rénine-angiotensine et régulation de la pression artérielle.....	18
I.4. Stress oxydant.....	19
I.4.1. Définitions	19
I.4.2. Dérivés activés de l'oxygène	19
I.4.3. Systèmes antioxydants	20
I.4.4. Conséquences du stress oxydant	22
I.5. Ethanol.....	24
I.5.1. Effets bénéfiques de la consommation d'éthanol sur le système cardiovasculaire .	24
I.5.2. Effets délétères de la consommation d'éthanol sur le système cardiovasculaire	26
I.6. Hypertension artérielle	28
I.6.1. Définition, types et classification	28
I.6.2. Causes de l'hypertension artérielle.....	28

I.6.3. Quelques conséquences de l'hypertension artérielle	29
I.6.4. Quelques modèles animaux d'hypertension artérielle	33
I.7. Traitement de l'hypertension artérielle	35
I.7.1. Traitement non pharmacologique	35
I.7.2. Traitement pharmacologique	35
I.8. <i>Jateorhiza macrantha</i>	37
I.8.1. Systématique.....	37
I.8.2. Ecologie et répartition géographique.....	37
I.8.3. Phytochimie et usages de <i>Jateorhiza macrantha</i>	38
I.9. Toxicité.....	39
I.9.1 Définition et intérêt.....	39
I.9.2 Différents types de toxicité.....	39
I.10. Constantes biochimiques et hématologiques chez les animaux de laboratoire	42
CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES.....	43
II.1. Matériel biologique	44
II.1.1. Les souris blanches.....	44
II.1.2. Les rats albinos	44
II.1.3. La plante	44
II.2. Méthodes	45
II.2.1 Préparation de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i> et choix des doses à administrer per os aux rats	45
II.2.2 Préparation des solutions	46
II.2.3. Etudes phytochimiques et activité antioxydante <i>in vitro</i> de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	50
II.2.4. Détermination du taux de certains macro et micronutriments dans l'extrait	52
II.2.5. Etudes pharmacologiques <i>in vivo</i>	54
II.2.6. Evaluation des effets de l'extrait sur la réactivité de l'aorte thoracique.....	60
II.2.7. Evaluation de la toxicité de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i> ..	61
II.2.8. Analyses biochimiques	62
II.2.9. Analyses histologiques.....	79
II.2.10. Analyse statistique des résultats.....	81
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	82
III.1. RESULTATS.....	83
III.1.1. Composition phytochimique et activité antioxydante <i>in vitro</i> de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	83

III.1.2. Effets de l'administration intraveineuse de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur certains paramètres hémodynamiques des rats normotendus .	85
III.1.3. Effets de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i> en présence de quelques substances pharmacologiques de références	89
III.1.4. Effets de la consommation chronique d'éthanol sur quelques paramètres hémodynamiques et biochimiques	96
III.1.5. Effets de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur l'activité cardiovasculaire des rats traités à l'alcool éthylique.....	106
III.1.6. Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur l'hypertension artérielle induite chez le rat par le DOCA-sel.....	141
III.1.7. Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur la vasomotricité des anneaux aortiques précontractés à la phényléphrine.....	149
III.1.8 Toxicité de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	150
III.2. DISCUSSION.....	162
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	176
REFERENCES.....	179
LISTE DES PUBLICATIONS.....	200

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anatomie du cœur.....	7
Figure 2: Phases du potentiel d'action d'une cellule du muscle myocardique et échanges ioniques au niveau cellulaire.	9
Figure 3: Propagation et profils du potentiel d'action cardiaque (A) et tracé d'un électrocardiogramme (B).....	10
Figure 4: Structure comparée des vaisseaux sanguins.....	12
Figure 5: Mécanismes de la contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire.	17
Figure 6: Principales classes de dommages de l'ADN.....	23
Figure 7: Mécanismes mettant en jeu l'élévation des niveaux de HDL induite par l'alcool.....	25
Figure 8: Mécanismes vasorelaxants de l'éthanol.....	26
Figure 9: Conséquences physiopathologiques de l'hypertension artérielle sur les artères et le cœur. .	30
Figure 10: Principaux mécanismes conduisant à l'hypertension artérielle par la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le peroxynitrite ($ONOO^-$)	32
Figure 11: Photo de <i>Jateorhiza macrantha</i>	38
Figure 12: Préparation de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	45
Figure 13: Courbe d'étalonnage pour la détermination de la concentration en phénols de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	53
Figure 14: Dispositif d'enregistrement des paramètres hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque et électrocardiogramme).....	56
Figure 15: Courbes d'étalonnages de l'ASAT et de l'ALAT.....	68
Figure 16: Courbe d'étalonnage des protéines	73
Figure 17: Courbe d'étalonnage pour la détermination de l'activité de la catalase.....	75
Figure 18: Courbe d'étalonnage pour le dosage des nitrites.....	78
Figure 19: Variation du pourcentage d'inhibition de la DPPH par l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	84
Figure 20: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur la pression artérielle des rats normotendus.	86
Figure 21: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur la fréquence cardiaque des rats normotendus.	87
Figure 22: Tracé original de l'électrocardiogramme d'un rat normotendu avant et après injection intraveineuse de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i>	88
Figure 23: Effets de l'atropine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i>	90

Figure 24: Effets du propranolol sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i>	92
Figure 25: Effets de la yohimbine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i>	93
Figure 26: Effets de la réserpine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i>	94
Figure 27: Effets de l'indométacine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i>	95
Figure 28: Effets des différentes doses d'éthanol sur l'activité de la catalase.	102
Figure 29: Effets des différentes doses d'éthanol sur la concentration en glutathion réduit.	103
Figure 30: Effets des différentes doses d'éthanol sur l'activité de la superoxyde dismutase	104
Figure 31: Effets des différentes doses d'éthanol sur le taux de malondialdéhyde.	105
Figure 32: Effets des différentes doses d'éthanol sur le taux de nitrites.	106
Figure 33: Tracés originaux de l'électrocardiogramme d'un rat normotendu (A) et d'un rat traité avec l'alcool éthylique pendant trois semaines (B).	108
Figure 34: Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i> sur l'activité de la catalase chez les rats soumis à l'alcool éthylique.....	113
Figure 35: Effets préventifs de l'extrait de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i> sur l'activité de la superoxyde dismutase chez les rats soumis à l'alcool éthylique.	114
Figure 36: Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i> sur le taux de glutathion réduit chez les rats soumis à l'alcool éthylique pendant 3 semaines.	115
Figure 37: Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i> sur le taux de malondialdéhyde chez les rats soumis à l'alcool éthylique pendant 3 semaines.....	116
Figure 38: Effets préventifs de l'extrait de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i> sur le taux de nitrites chez les rats soumis à l'alcool pendant 3 semaines.	117
Figure 39: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> en traitement curatif sur l'électrocardiogramme des rats hypertendus traités avec l'alcool éthylique.	123
Figure 40: Effets de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> en traitement curatif sur l'activité de la catalase des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.	130
Figure 41: Effets de l'extrait de <i>J. macrantha</i> en traitement curatif sur l'activité de la superoxyde dismutase des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.	132
Figure 42: Effets de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> en traitement curatif sur le taux de glutathion réduit des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.	135
Figure 43: Effets curatifs de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur le taux de malondialdéhyde des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.	137
Figure 44: Effets de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> en traitement curatif sur le taux de nitrites des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.....	139

Figure 45: Effets de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i> en traitement curatif sur la structure du foie des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol	140
Figure 46: Effets curatifs de l'extrait aqueux des feuilles de <i>J. macrantha</i> sur la structure du rein des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.....	141
Figure 47: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur l'activité de la catalase des rats soumis au DOCA-sel.....	146
Figure 48: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur l'activité de la superoxyde dismutase des rats soumis au DOCA-sel.....	147
Figure 49: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur le taux de malondialdéhyde des rats soumis au DOCA-sel.	148
Figure 50: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur le taux de nitrites des rats soumis au DOCA-sel.....	149
Figure 51: Effets des concentrations cumulées de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur la contraction des anneaux aortiques induite par la phényléphrine.....	150
Figure 52: Effets de l'extrait sur le poids relatifs de certains organes des souris mâles (A) et femelles (B) en toxicité subaiguë.....	155
Figure 53: Effets de l'extrait sur le poids relatif de certains organes des souris mâles (A) et femelles (B) deux semaines après arrêt de traitement.....	156

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Définitions et classification des niveaux de pression artérielle (mm Hg)	28
Tableau II: Valeurs de références de quelques paramètres biochimiques sériques chez le rat Wistar	42
Tableau III: Valeurs de références de quelques paramètres hématologiques chez la souris blanche .	42
Tableau IV: Protocole de dosage du cholestérol total.....	63
Tableau V: Protocole de dosage des triglycérides.....	64
Tableau VI: Protocole de dosage de la créatinine	66
Tableau VII: Protocole de dosage de l'ASAT et de l'ALAT	67
Tableau VIII: Technique de réalisation des courbes d'étalonnage pour le dosage de l'ASAT et de l'ALAT.....	67
Tableau IX: Protocole de dosage de la phosphatase alcaline.....	69
Tableau X: Protocole de dosage de la γ -glutamyl-transférase	70
Tableau XI: Protocole de dosage du sodium.....	71
Tableau XII: Protocole de dosage des ions potassium.....	72
Tableau XIII: Mode opératoire du dosage des protéines	73
Tableau XIV: Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase.....	74
Tableau XV: Mode opératoire pour le dosage et l'étalonnage des nitrites	78
Tableau XVI: Etapes de la déshydratation.....	79
Tableau XVII: Etapes de déparaffinages des coupes.....	81
Tableau XVIII: Composition phytochimique de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	83
Tableau XIX: Composition minéralogique de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	84
Tableau XX: Effets de l'administration intraveineuse de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme	88
Tableau XXI: Effets de l'éthanol sur le poids corporel des animaux	96
Tableau XXII: Effets de l'éthanol sur la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque des animaux	97
Tableau XXIII: Effets des différentes doses d'alcool éthylique sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme.....	98
Tableau XXIV: Effets de la prise quotidienne d'une dose d'éthanol sur le profil lipidique.....	100
Tableau XXV: Effets de la prise quotidienne d'une dose d'éthanol sur quelques paramètres hépatiques et rénal	101
Tableau XXVI: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur le poids corporel des rats soumis l'éthanol (6 g/kg/jour) pendant 3 semaines.....	107
Tableau XXVII: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur certains paramètres hémodynamiques.....	108

Tableau XXVIII: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme chez les rats traités avec l'alcool éthylique.....	110
Tableau XXIX: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur le profil lipidique des rats soumis à l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant 3 semaines.....	111
Tableau XXX: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur quelques paramètres hépatique et rénal chez les rats traités à l'éthanol pendant 3 semaines	112
Tableau XXXI: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> en traitement curatif sur le poids corporel des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.....	118
Tableau XXXII: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque en traitement curatif chez les rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.....	120
Tableau XXXIII: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> en traitement curatif sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme des rats rendus hypertendus par la consommation de l'alcool éthylique.....	121
Tableau XXXIV: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> en traitement curatif sur quelques paramètres lipidiques des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.....	126
Tableau XXXV: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> en traitement curatif sur quelques paramètres rénal et hépatiques des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.....	128
Tableau XXXVI: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur le poids corporel des rats soumis DOCA-sel.....	142
Tableau XXXVII: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur quelques paramètres hémodynamique des rats soumis au DOCA-sel	143
Tableau XXXVIII: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>J. macrantha</i> sur certains paramètres lipidiques	144
Tableau XXXIX: Effets préventifs de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur quelques paramètres de la fonction hépatique et rénale des rats soumis au DOCA-sel	145
Tableau XL: Evolution pondérale et consommations hydrique et alimentaire des souris après administration d'une dose unique de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i>	151
Tableau XLI: Evolution pondérale et consommations hydrique et alimentaire des souris après administration de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i> en traitement subaiguë.....	153
Tableau XLII: Evolution pondérale et consommations hydrique et alimentaire des souris deux semaines après arrêt du traitement avec l'extrait aqueux des feuilles de <i>Jateorhiza macrantha</i> en traitement subaiguë.....	154
Tableau XLIII: Effets du traitement subaigu à l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur quelques paramètres hématologiques des souris	157
Tableau XLIV: Paramètres hématologiques des souris deux semaines après arrêt de l'administration répétée de l'extrait.	158

Tableau XLV: Effets du traitement subaigu à l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur quelques paramètres biochimiques sériques.....	160
Tableau XLVI: Effets de l'extrait aqueux de <i>Jateorhiza macrantha</i> sur quelques paramètres biochimiques sériques deux semaines après arrêt du traitement	161

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide désoxyribonucléique

ALAT: Alanine aminotransférase

ALP: Alcaline phosphatase

ASAT: Aspartate aminotransférase

DL₅₀: Dose létale 50

DOCA: Acétate de déoxycorticostérone

ECG: Electrocardiogramme

FC: Fréquence cardiaque

GGT: γ -glutamyl-transférase

GSH: Glutathion réduit

HDL: *High density lipoprotein*

HTA: Hypertension artérielle

LDL: *Low density lipoprotein*

MDA: Malondialdéhyde

Minsanté: Ministère de la santé publique

NO: *Nitric oxide*

NOS: *Nitric oxide synthase*

NPS: Nitropussiate de sodium

OCDE: Organisation pour la coopération et le développement économique

OMS: Organisation mondiale de la santé

PAS: Pression artérielle systolique

SOD: Superoxyde dismutase

WHO: *World Health Organisation*

RESUME

L'hypertension artérielle est devenue un problème de santé publique dans le monde. Cette maladie silencieuse a touché en 2008 près de 35,6 % d'hommes et 29,8 % de femmes au Cameroun. Depuis quelques décennies, la large utilisation des plantes par les populations et les intéressants résultats fournis par cette médecine ont poussé l'OMS à reconnaître son importance et à autoriser son utilisation dans les soins de santé primaire. *Jateorhiza macrantha* qui fait l'objet de la présente étude est une plante médicinale utilisée empiriquement pour le traitement de l'hypertension artérielle. Dans cette étude, les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* ont été évalués sur la pression artérielle des rats normotendus et sur l'hypertension artérielle secondaire induite par l'alcool éthylique et l'association acétate de déoxycorticostérone (DOCA)-sel. La pression artérielle a été enregistrée dans cette étude par la méthode invasive et l'analyse des paramètres biochimiques par la méthode colorimétrique. L'administration intraveineuse (i.v) de l'extrait aqueux aux rats normotendus aux doses de 10 à 40 mg/kg a induit une baisse immédiate et brève de la pression artérielle. Cette première baisse est suivie d'une diminution tardive de la pression artérielle qui persiste 1 h après injection de l'extrait. L'extrait administré en i.v a induit une diminution de la fréquence cardiaque de 8,82 % à la dose de 10 mg/kg et de 10,43 % à la dose de 40 mg/kg. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux posséderait des effets hypotensif et bradycardique. Nos résultats montrent également une inhibition partielle ou totale de l'activité hypotensive de l'extrait (20 mg/kg, i.v) chez les rats normotendus prétraités avec l'atropine (1 mg/kg, i.v), le propranolol (30 µg/kg, i.v), la yohimbine (0,1 mg/kg, i.v), l'indométacine (5 mg/kg, i.v) ou la réserpine (5 mg/kg/jour pendant 3 jours, per os). Ces résultats suggèrent que l'extrait contiendrait des substances capables d'activer les récepteurs muscariniques, de stimuler les récepteurs adrénergiques (α_2 et β_2), d'inhiber la libération des catécholamines et/ou de stimuler la production de prostacycline. L'extrait aqueux en concentration cumulative (10^{-3} à 1 mg/mL) a induit une relaxation concentration-dépendante des anneaux aortiques de rat précontractés à la phényléphrine (10^{-6} M). Les pourcentages de relaxation maximale à la concentration de 1 mg/mL étaient de 59,00 % sur aorte avec endothélium intact et de 49,70 % après destruction de l'endothélium. Dans l'étude préventive, l'extrait de plante (300 mg/kg) a prévenu l'élévation de la pression artérielle systolique de 35,38 % et de 28,59 % par rapport aux animaux témoins traités respectivement à l'alcool éthylique et au DOCA-sel. En traitement curatif, l'administration orale de l'alcool éthylique (6 g/kg) et de l'extrait (150 et 300 mg/kg) aux rats prétraités à l'éthanol pendant 3 semaines a réduit significativement la

pression artérielle systolique de 25,26 % et de 29,49 % et la fréquence cardiaque de 9,39 % et de 12,43 % respectivement par rapport aux rats témoins hypertendus qui recevaient uniquement l'alcool éthylique pendant 3 semaines. Au niveau sérique, l'extrait a par rapport aux rats témoins hypertendus amélioré le profil lipidique (en réduisant les taux de cholestérol total, de triglycérides et des LDL-cholestérol et en augmentant le taux de HDL-cholestérol) et réduit les taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT), de phosphatase alcaline (ALP), de γ -glutamyl-transférase (GGT) et de créatinine dans les deux modèles d'hypertension artérielle étudiés. Ces résultats suggèrent que l'extrait aurait des propriétés hypolipidémiantes et serait capable de protéger le foie et le rein des dommages causés par l'éthanol ou le DOCA-sel. Au niveau tissulaire, l'extrait de plante a causé dans les deux modèles d'hypertension d'une part, une augmentation des activités de la catalase et de la superoxyde dismutase et du taux de glutathion réduit et d'autre part, une diminution de la concentration en malondialdéhyde dans la plupart des organes étudiés. Ces résultats suggèrent que l'extrait de *Jateorhiza macrantha* serait capable d'activer ou de restaurer l'activité des systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques altérés par l'alcool éthylique ou le DOCA-sel. L'extrait aqueux a aussi amélioré la biodisponibilité des nitrites dans les deux modèles d'hypertension artérielle, suggérant que cet extrait améliorerait la fonction endothéliale. L'évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux a montré que la dose létale 50 (DL₅₀) de cet extrait est supérieure à 5 g/kg, suggérant que l'extrait serait relativement non toxique en administration aiguë. En toxicité subchronique, nos résultats ont montré une diminution significative du poids corporel et des consommations alimentaires chez tous les animaux traités à l'extrait (150, 300 et 600 mg/kg) pendant 6 semaines. L'extrait a aussi provoqué une augmentation de l'activité des transaminases (ALAT et ASAT) et de la créatinine. Ces résultats suggèrent que l'extrait contiendrait des composés qui pourraient à forte dose altérer les fonctions hépatique et rénale. En conclusion, cette étude montre que l'extrait de *Jateorhiza macrantha* possède des effets hypotenseur et antihypertenseur. Cet extrait serait également doué de propriétés hypolipidémiantes et antioxydantes et serait capable de protéger le foie et le rein des dommages induits par l'alcool éthylique et le DOCA-sel. Ces résultats justifient ainsi l'utilisation empirique des feuilles de *Jateorhiza macrantha* pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Mots clés: *Jateorhiza macrantha*, éthanol, DOCA-sel, antihypertenseur, antioxydants, toxicité

ABSTRACT

Hypertension became a public health problem worldwide. This silent disease affected in 2008 about 35.6% of men and 29.8% of women in Cameroon. In recent decades, the widely use of plants by people and interesting results provided by this medicine led the WHO to recognize its importance and to allow its use in primary health care. *Jateorhiza macrantha* which is the object of the present study, is a medicinal plant empirically used for the treatment of hypertension. In this study, the effects of *Jateorhiza macrantha* leaf aqueous extract were evaluated on arterial blood pressure of normotensive rats and on secondary hypertension induced by ethanol and the combination of deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt. Blood pressure was measured in this study by the invasive method and the biochemical analysis by the colorimetric method. Intravenous (iv) administration of the aqueous extract to normotensive rats at doses of 10-40 mg/kg induced an immediate and brief decrease of the blood pressure. The first decrease was followed by a second decrease which persisted 1 h after the extract injection. The i.v administration of the extract induced a decrease in heart rate of 8.82% at the dose of 10 mg/kg, and 10.43% at the dose of 40 mg/kg. These results suggest that the aqueous extract might possess hypotensive and bradycardic effects. Our results also showed a partial or complete inhibition of the hypotensive activity of the extract (20 mg/kg, i.v) in normotensive rats pretreated with atropine (1 mg/kg, i.v), propranolol (30 µg/kg, i.v), yohimbine (0.1 mg/kg, i.v), indomethacin (5 mg/kg, i.v) or reserpine (5 mg/kg/day for 3 days, *per os*). These results suggest that the extract may contain substances which are able to activate muscarinic receptors, to stimulate adrenergic receptors (α_2 and β_2), to inhibit the release of catecholamines and/or to stimulate the production of prostacyclin. The aqueous extract in cumulative concentration (10^{-3} to 1 mg/mL) induced a concentration-dependent relaxation of rat aortic rings precontracted with phenylephrine (10^{-6} M). The maximal relaxation at the concentration of 1 mg/mL was by 59.00% on aorta with intact endothelium and by 49.70% after destruction of the endothelium. In the prevention study, the plant extract (300 mg/kg) prevented the rise in systolic blood pressure by 35.38% and by 28.59% compared to control animals treated, respectively, with ethanol and DOCA- salt. In curative study, oral administration of ethanol (6 g/kg) and the extract (150 and 300 mg/kg) to ethanol-pretreated rats for 3 weeks significantly reduced the systolic arterial pressure by 25.26% and by 29.49% and the heart rate by 9.39% and by 12.43%, respectively, compared to control hypertensive rats receiving only ethanol for 3 weeks. Concerning biochemical parameters assessed in serum, the extract ameliorated the lipid profile (by decreasing the levels of total

cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol and by increasing the level of HDL-cholesterol) and reduced the levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transferase (GGT) and creatinin in the two models of hypertension studied compared to control hypertensive rats. These results suggest that the extract might have hypolipidemic properties and could be able to protect the liver and kidneys from damages caused by ethanol or DOCA-salt. In the tissue level, and in the two models of hypertension, the plant extract caused, on the one hand, an increase of catalase and superoxide dismutase activities and the level of reduced glutathione and, on the other hand, a decrease in the level of malondialdehyde in most of the organs studied. These results suggest that *Jateorhiza macrantha* extract could be able to activate or to restore the activity of the enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems altered by ethanol or DOCA-salt. The aqueous extract also improved the bioavailability of nitrites in both models of hypertension, suggesting that this extract could be able to protect endothelial function. The evaluation of acute toxicity of the aqueous extract showed that the lethal dose 50 (LD₅₀) of this extract was greater than 5 g/kg, suggesting that the extract can be regarded as being practically non-toxic in acute administration. In subchronic toxicity study, our results showed a significant decrease of body weight and food intakes in all animals treated with the extract (150, 300 and 600 mg/kg) for 6 weeks. The extract also provoked the increase in the activity of transaminases (ALT and AST) and creatinine. These results suggest that the extract contain compounds which are able at high doses to alter the liver and kidneys functions. In conclusion, this study demonstrates the hypotensive and antihypertensive effects of *Jateorhiza macrantha* extract. This extract may also possess hypolipidemic and antioxidant properties and could be able to protect the liver and kidneys from damages induced by ethanol and DOCA-salt. These results justify the empirical use of the leaves of *Jateorhiza macrantha* for the treatment of hypertension.

Key words: *Jateorhiza macrantha*, ethanol, DOCA-salt, antihypertensive, antioxidants, toxicity

INTRODUCTION

Au Cameroun et dans la plupart des pays en développement, les maladies chroniques non transmissibles au rang desquelles les cancers, le diabète et les maladies cardiovasculaires se rependent de manière spectaculaire alors que les pandémies du sida, du paludisme et de la tuberculose ainsi que les épidémies liées aux périls hydrique et environnemental, sont loin d'être jugulées (Minsanté, 2011a). La mortalité et les graves infirmités qu'engendrent ces maladies contribuent à maintenir les populations dans un cercle vicieux de pauvreté et de sous-développement. Parmi les nombreuses maladies cardiovasculaires, on retrouve l'hypertension artérielle, maladie dite silencieuse qui se définit par une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg. En 2008, environ 40 % des personnes âgées de 25 ans et plus dans le monde présentaient une hypertension diagnostiquée et le nombre total de personnes concernées atteignait 1 milliard contre 600 millions en 1980. C'est dans la Région africaine que la prévalence de l'hypertension est la plus élevée puisqu'elle touche 46 % des personnes âgées de 25 ans et plus (OMS, 2013). Le nombre d'adultes hypertendus d'ici 2025 pourrait augmenter de 60 % et atteindre 1,56 milliard (Kearney *et al.*, 2005). En 2008, la prévalence de l'hypertension artérielle au Cameroun chez les adultes de 25 ans et plus était de 35,6 % chez les hommes et de 29,8 % chez les femmes (OMS, 2014). L'étude épidémiologique et communautaire VITARAA (visite de la tension artérielle et des facteurs de risques associés en Afrique) conduite à Douala (milieu urbain) et à Njombé (milieu rural) a observé une prévalence globale de l'hypertension artérielle de 31,7 % avec 35,5 % en milieu urbain et 24,4 % en milieu rural. La prévalence de l'hypertension artérielle dans certaines entreprises du pays est de 45 % (Minsanté, 2011b). L'hypertension artérielle serait à elle seule responsable d'un peu moins de 8 millions de décès par an dans le monde et de près 100 millions de jours d'invalidité (Lawes *et al.*, 2008). Elle serait la cause de près de la moitié des accidents vasculaires cérébraux et des insuffisances cardiaques. Les facteurs de risque les plus incriminés pouvant menés à plus ou moins long terme à l'hypertension artérielle sont entre autres les antécédents familiaux, le tabagisme, la sédentarité, l'alimentation malsaine (consommation d'huiles, de sel et de sucre) et la consommation abusive d'alcool. Plusieurs travaux antérieurs ont montré l'association entre la consommation abusive d'alcool éthylique ou du sel, les dysfonctions cardiovasculaires et l'hypertension artérielle (Vasdev *et al.*, 2002; Resstel *et al.*, 2006; Bilanda *et al.*, 2010). Actuellement, plusieurs classes de médicaments parmi lesquels les diurétiques, les inhibiteurs des canaux calciques, les vasodilatateurs et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II existent pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Le plus souvent, certains patients hypertendus utilisent simultanément les antihypertenseurs de deux ou plusieurs classes différentes pour se soigner.

Il est à noter que même parmi les patients chez qui l'hypertension est supposée être bien contrôlée par les médicaments standards, seul un tiers est protégé des attaques subséquentes comme l'infarctus et l'insuffisance cardiaques (Kaplan et Opie, 2006).

La prise en charge des maladies chroniques non transmissibles comme l'hypertension artérielle au Cameroun reste surtout l'apanage des hôpitaux de référence situés dans les grandes villes comme Yaoundé et Douala où sont concentrés les équipements et la majorité des spécialistes auxquels à peine 5 % des malades ont accès. De plus, le coût élevé des examens et des antihypertenseurs (entre 1300 et 21400 francs CFA pour une monothérapie et 5331 et 32580 francs CFA pour une bithérapie) constitue une barrière pour l'accès au traitement des populations les plus démunies (Minsanté, 2011a). De même, les effets secondaires comme les rougeurs de la peau, les insomnies, les nausées, les faiblesses sexuelles et bien d'autres associés à l'utilisation des médicaments synthétiques représentent également un obstacle majeur à leur utilisation.

Ces dernières années, les populations sollicitent davantage la phytothérapie pour résoudre leurs problèmes de santé primaire. La reconnaissance des valeurs de la pharmacopée traditionnelle, le souci de rendre abordables les soins de santé pour tous et la perception selon laquelle les remèdes naturels sont sans risques et plus efficaces que les remèdes dérivés des industries pharmaceutiques sont autant de facteurs qui peuvent justifier cet engouement pour la phytothérapie (Elvin-Lewis, 2001). Pour mieux encadrer et valoriser l'utilisation des plantes médicinales par les populations, de nombreux Laboratoires et Centres de recherches ont orienté leurs travaux sur l'étude des effets pharmacologiques et/ou toxicologiques des extraits de plantes. *Jateorhiza macrantha* qui fait l'objet de la présente étude, est une liane dioïque, fortement poilue, à racines tubéreuses appartenant à la famille des Menispermaceae (Oyen, 2008). Au Nigéria, les Edos du Sud-Est emploient le jus de feuilles, en mélange avec d'autres remèdes, pour arrêter les saignements pendant la grossesse. En République Démocratique du Congo, on instille du jus des feuilles dans les oreilles, le nez ou les yeux contre les maux de tête (Oyen, 2008). La décoction des tiges de *Jateorhiza macrantha* est utilisée pour le traitement des dysménorrhées (Jiofack *et al.*, 2010) alors que l'infusion des feuilles est quant à elle utilisée dans le traitement de la syphilis urogénitale et de l'infertilité féminine (Thomas *et al.*, 1989). Au Cameroun, les feuilles de cette plante sont utilisées par les populations de la région du Centre pour le traitement de l'hypertension artérielle. C'est la raison pour laquelle la présente étude a été entreprise dans le but d'évaluer les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur la pression artérielle des rats

normotendus et l'hypertension artérielle secondaire induite par l'alcool éthylique et l'acétate de déoxycorticostérone (DOCA)-sel.

Pour y parvenir, il a été question plus spécifiquement:

- d'évaluer les effets hypotenseurs et le mécanisme d'action de l'extrait aqueux administré par voie intraveineuse aux rats normotendus;
- d'évaluer les effets de l'administration orale de l'extrait aqueux sur quelques paramètres hémodynamiques et biochimiques impliqués dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle induite par l'éthanol et/ou le DOCA-sel;
- de déterminer le profil toxicologique de l'extrait aqueux.

CHAPITRE I
REVUE DE LA LITTERATURE

I.1. Le système cardiovasculaire

Pour que le corps puisse se maintenir en vie, chacune de ses cellules doit pouvoir bénéficier d'un apport continu de nutriments et de dioxygène. De plus, le dioxyde de carbone et les autres déchets cellulaires doivent être éliminés. Cet approvisionnement constant en dioxygène et en nutriments de même que l'évacuation des déchets métaboliques sont assurés par le système cardiovasculaire. Ce système composé du cœur et des vaisseaux sanguins permet également la communication hormonale et véhicule les différents acteurs du système immunitaire.

I.1.1. Anatomie et physiologie du cœur

Le cœur est le moteur principal et le point de départ de la circulation sanguine. Son rôle est d'assurer l'hémodynamie, c'est à dire la pression nécessaire à la circulation du sang afin d'approvisionner continuellement les muscles en oxygène et en nutriments pour la production d'énergie et de récupérer rapidement les produits du métabolisme énergétique.

I.1.1.1. Caractéristiques du cœur

Le cœur est un organe creux, principalement constitué d'un muscle spécialisé, le myocarde, qui assure le pompage dans le corps de plus de 8000 litres de sang par jour au cours de 100000 battements. Un cœur pèse en moyenne 300 grammes chez l'homme et 250 g chez la femme. Ses dimensions, d'environ 13 cm de long sur 8 cm de large, représentent un volume de 260 à 300 cm³. Le cœur humain est localisé dans la cage thoracique dans un espace qui porte le nom de médiastin. Le médiastin contient un enchevêtrement de tissus cellulaires, dont le péricarde, une enveloppe protégeant le cœur. Le péricarde est composé de deux feuillets ; un feuillet externe fibreux épais, résistant, et un feuillet interne, dit séreux. Le feuillet séreux a la particularité d'être constitué de deux couches qui glissent l'une sur l'autre librement grâce à la production d'un liquide lubrifiant propre à favoriser le mouvement cardiaque. La couche inférieure du feuillet séreux, aussi appelée épicarde recouvre la surface du cœur. Sous l'épicarde se situe le myocarde, le muscle cardiaque qui donne la puissance nécessaire à la contraction de l'organe et dont le réseau de fibres conjonctives forme la charpente du cœur. Constitué de quatre cavités, le cœur est séparé par le septum en deux parties (gauche et droite), chacune étant composée d'une oreillette et d'un ventricule (Figure 1). Sa partie droite contient du sang pauvre en oxygène et assure la circulation pulmonaire; sa partie gauche renferme du sang riche en oxygène qu'elle propulse vers le reste du corps, hormis les poumons.

La résistance à l'écoulement du sang dans l'ensemble du corps est cinq fois plus importante que celle due à la circulation pulmonaire. Ainsi les parois du ventricule gauche sont plus épaisses que celles du ventricule droit afin de permettre des pressions plus importantes. Le myocarde a une épaisseur moyenne de 10 à 15 mm au niveau du ventricule gauche contre 5 mm pour le ventricule droit. Enfin, des valves unidirectionnelles permettent d'orienter le flux sanguin. Les valves auriculo-ventriculaires (valve mitrale et valve tricuspide) empêchent le sang de refluer des ventricules vers les oreillettes lors de la contraction cardiaque. Les valves artérielles (valve pulmonaire et valve aortique) encore appelées de valvules sigmoïdes sont en forme de demi-lunes.

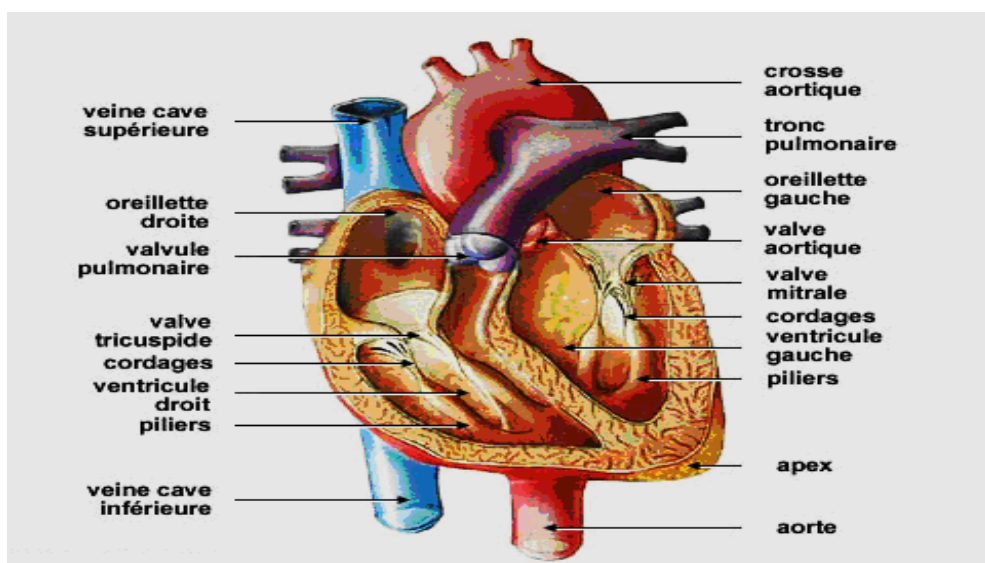


Figure 1: Anatomie du cœur (Marcel, 1982).

I.1.1.2. Révolution cardiaque

Le muscle cardiaque ou myocarde est doué d'automatisme. Ses contractions surviennent de façon spontanée et régulière; à une fréquence chez l'adulte au repos de 70 battements par minute (Dauzat *et al.*, 2002). Chaque battement du cœur entraîne une séquence d'événements mécaniques et électriques collectivement appelés la révolution cardiaque. Celle-ci consiste en trois étapes majeures: la systole auriculaire, la systole ventriculaire et la diastole.

Dans la systole auriculaire, les oreillettes se contractent et projettent le sang vers les ventricules. Une fois le sang expulsé des oreillettes, les valvules auriculo-ventriculaires situées entre les oreillettes et les ventricules se ferment. Ceci évite un reflux du sang vers les oreillettes. La fermeture de ces valvules produit le son familier du battement du cœur. La

systole ventriculaire implique la contraction des ventricules expulsant le sang vers le système circulatoire. Une fois le sang expulsé, les deux valvules sigmoïdes (la valvule pulmonaire à droite et la valvule aortique à gauche) se ferment. Enfin, la diastole est la relaxation de toutes les parties du cœur, permettant le remplissage passif des ventricules et l'arrivée du sang à nouveau.

Les phases de contractions harmonieuses des oreillettes et des ventricules sont commandées par la propagation d'une impulsion électrique. Lorsque la fréquence cardiaque change, la diastole est raccourcie ou rallongée tandis que la durée de la systole reste relativement stable.

I.1.1.3. Cardiomyocytes et genèse du potentiel d'action

Les parois du cœur sont constituées d'un tissu musculaire, appelé le myocarde, composé de cellules musculaires cardiaques spécialisées, les cardiomyocytes, qui ne ressemblent à aucun autre tissu musculaire du corps. En particulier, ces cellules sont intétanisables, ce qui signifie qu'elles sont incapables de contraction prolongée. De plus ces cellules sont excitables, automatiques, indépendantes, conductrices et contractiles. Les cellules du myocarde présentent une différence de potentiel électrique de part et d'autre de leurs membranes due aux différences de concentrations en ions sodium (Na^+), potassium (K^+), calcium (Ca^{2+}) et chlorure (Cl^-). Au repos, ces différences de concentrations détermine la différence de potentiel intracellulaire (négatif) et extracellulaire (positif) qui est de l'ordre de -90 mV (Cabasson, 2008). La contraction du myocarde est précédée d'une inversion de la différence de potentiel: c'est le potentiel d'action (PA). Ces phénomènes électriques s'accompagnent d'une inexcitabilité électrique durant la période réfractaire tout d'abord absolue, puis relative du myocarde. Lors de la contraction du myocarde, des échanges ioniques se déroulent et définissent ainsi le potentiel d'action (Figure 2), qui comprend 5 phases successives:

- *la phase 0 ou dépolarisation rapide;*
- *la phase 1 ou début de repolarisation;*
- *la phase 2 ou plateau;*
- *la phase 3 ou repolarisation;*
- *la phase 4 qui correspond au potentiel de repos.*

Il existe une période durant laquelle toute stimulation externe serait incapable de générer un nouveau potentiel d'action : c'est la période réfractaire absolue (PRA). Cet intervalle de temps se situe entre le début du potentiel d'action et la moitié de la phase 3 environ (aux alentours de -50 mV), pendant ce temps la cellule est inexcitable. Cette période est suivie par la période réfractaire relative (PRR), pendant laquelle un début de réponse commence progressivement à apparaître avec des intensités de stimulation très élevées, mais qui se rapprochent peu à peu de la valeur normale. Ces périodes réfractaires sont dues aux états d'inactivation par lesquels passent les canaux sodiques et calciques avant de retrouver leur état de disponibilité initial.

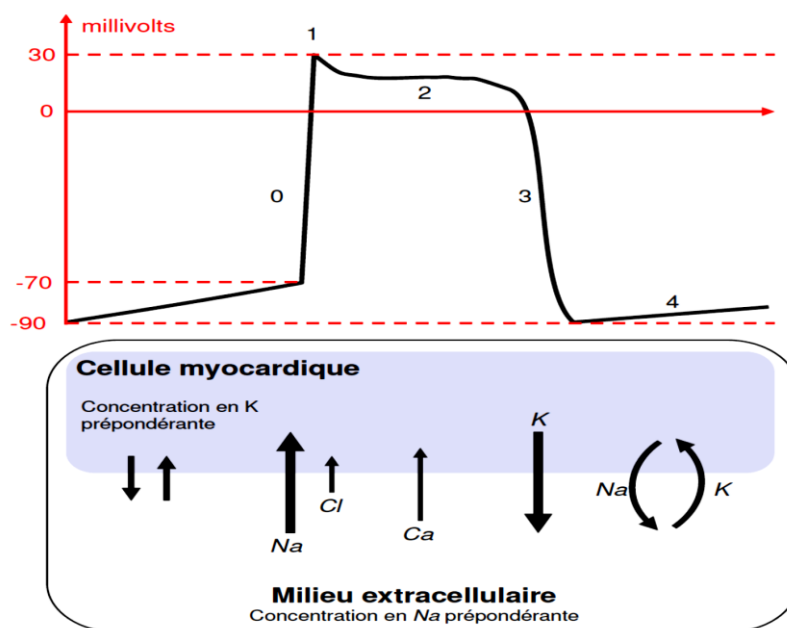


Figure 2: Phases du potentiel d'action d'une cellule du muscle myocardique et échanges ioniques au niveau cellulaire (Cabasson, 2008).

La phase 0 correspond à la dépolarisation de la cellule, la phase 1 au début de la repolarisation, la phase 2 à la repolarisation lente, la phase 3 à la repolarisation rapide et la phase 4 au repos.

I.1.1.4 Notion d'électrocardiogramme

La somme des activités électriques élémentaires représentées par chacun des potentiels d'actions cellulaires (Figure 3 A) constitue l'activité électrique cardiaque globale. Elle est représentée par un tracé appelé électrocardiogramme ou ECG (Figure 3 B). Le tracé de l'ECG peut renseigner sur la position du cœur, la fréquence cardiaque, la genèse et le rythme des excitations, ainsi que sur les perturbations éventuelles, mais il n'apporte aucune information directe sur la contraction, ni sur la fonction "pompe" du cœur (Djabella, 2008). Une période

d'ECG est divisée en plusieurs intervalles et comporte des déflexions appelées ondes. On distingue:

- l'onde P qui représente la dépolarisation auriculaire partant du nœud sinusal;
- le complexe QRS qui correspond à la dépolarisation des ventricules;
- le segment QT qui correspond au plateau des potentiels d'action ventriculaire;
- l'onde T qui est due à la repolarisation des ventricules;
- l'onde U, généralement absente, est due à des post potentiels d'origine souvent pathologique.

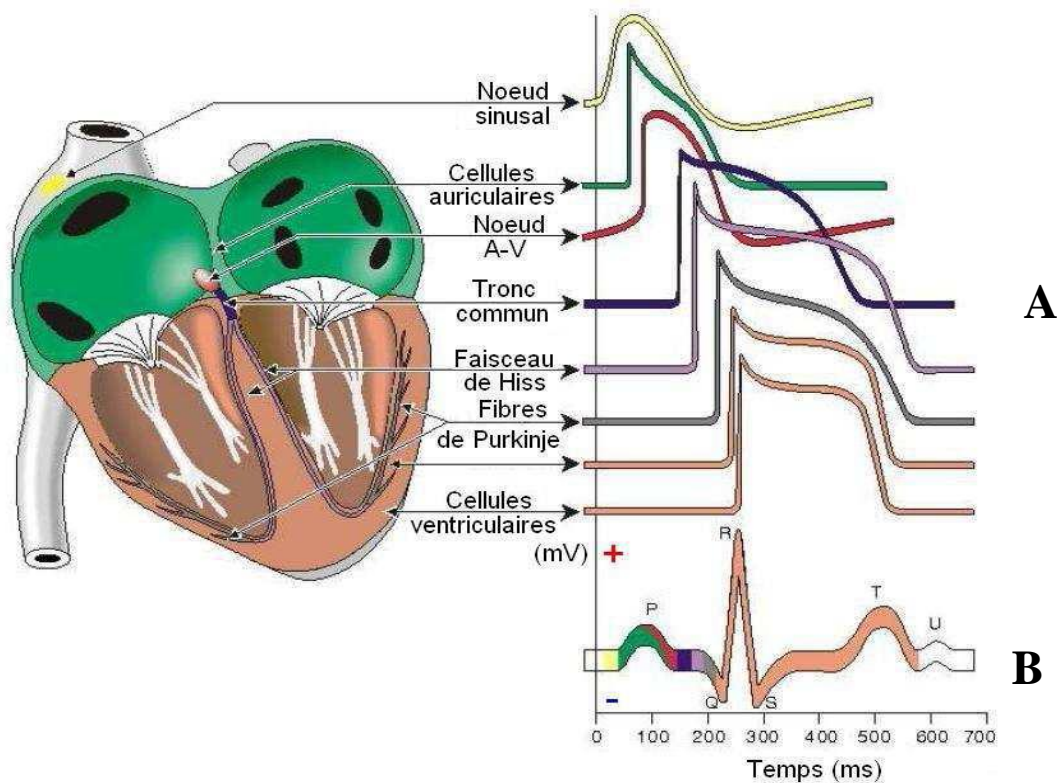


Figure 3: Propagation et profils du potentiel d'action cardiaque (A) et tracé d'un électrocardiogramme (B) (Djabella, 2008).

Le système cardiovasculaire comprend plusieurs types de vaisseaux qui ensemble assurent le transport du sang, du cœur aux organes et inversement.

I.2. Réseau vasculaire

Le système vasculaire est constitué de quatre grands types de vaisseaux, de structure et de fonction différentes. En s'éloignant du cœur, prennent place successivement: les gros troncs artériels élastiques (riches en fibres élastiques), les artères musculaires et les artérioles (riches en cellules musculaires lisses) qui contribuent à répartir le flux sanguin vers les différents organes en fonction de leurs besoins grâce à leurs propriétés vasomotrices, les capillaires où

ont lieu les échanges de matière avec les organes et enfin les veines qui assurent le retour sanguin vers le cœur (Pezet *et al.*, 2009).

I.2.1. Vaisseaux sanguins

Les vaisseaux sanguins forment un circuit fermé qui achemine le sang du cœur vers les tissus et des tissus vers le cœur.

I.2.1.1. Artères

Les artères sont des gros vaisseaux qui partent du cœur et apportent le sang aux organes. À l'exception de l'artère pulmonaire, toutes les artères contiennent du sang oxygéné. Les artères sont caractérisées par une forte pression sanguine, imposant une paroi épaisse et musculuse, et par une circulation pulsatile, résultat du battement cardiaque. La structure des artères évolue, à mesure qu'elles s'éloignent du cœur. Ainsi on a :

- *les artères élastiques* qui possèdent le plus grand diamètre et qui sont caractérisées par la présence de nombreuses fibres élastiques dans leur tunique moyenne;
- *les artères musculaires ou moyennes*, caractérisées par une tunique moyenne contenant plus de muscles lisses et moins de fibres élastiques que les artères élastiques; cette caractéristique leur permet une grande capacité de vasoconstriction et de vasodilatation.

I.2.1.2. Veines

Les veines sont les vaisseaux sanguins qui ramènent le sang au cœur. Elles sont caractérisées par une faible pression sanguine. Le sang y circule grâce aux pressions environnantes générées par le travail des muscles striés, avec le concours de nombreuses valvules qui constituent un mécanisme anti-reflux.

I.2.1.3. Capillaires

Les capillaires sont des vaisseaux microscopiques qui relient les artérioles (petites artères) aux veinules (petites veines). Ils ne sont composés que d'une seule couche de cellules endothéliales et d'une membrane basale sans tunique moyenne ni externe. Les capillaires sont organisés en réseaux très interconnectés. Une artériole alimente le réseau et une veinule le draine. Il existe trois types de capillaires qui assurent une adéquation entre la perméabilité et les besoins physiologiques des tissus irrigués :

- *les capillaires continus*, formés d'un endothélium et d'une lame basale continue;
- *les capillaires fenestrés*, formés d'un endothélium traversé par des pores très nombreux ou des fenestrations et d'une lame basale continue;

- les capillaires discontinus possédant un endothélium et une lame basale discontinue.

I.2.2. Architecture générale des vaisseaux sanguins

La paroi artérielle mature se compose de trois tuniques cylindriques disposées de façon concentrique depuis la lumière du vaisseau vers sa périphérie (Pezet *et al.*, 2009):

- *l'intima*, constituée d'une monocouche de cellules endothéliales, d'une lame basale, d'une couche sous endothéliale riche en tissu conjonctif et de la limitante élastique et interne, épais feuillet de fibres élastiques;
- *la média* se compose d'un empilement concentrique d'unités lamellaires, constituées chacune d'une couche de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) et d'une lame élastique adjacente (formée de fibres élastiques);
- *l'adventice*, tunique périphérique externe constituée de fibroblastes, de fibres de collagène, de vaisseaux nourriciers (*vasa-vasorum*) et de terminaisons nerveuses.

Dans la média, les unités lamellaires sont considérées comme l'unité fonctionnelle et structurale de la paroi artérielle (Wolinsky et Glagov, 1967; Clark et Glagov, 1985). L'importance et la complexité de ces trois tuniques dépendent du type de vaisseau sanguin et peuvent être très grandes ou réduites à une simple monocouche cellulaire (Figure 4).

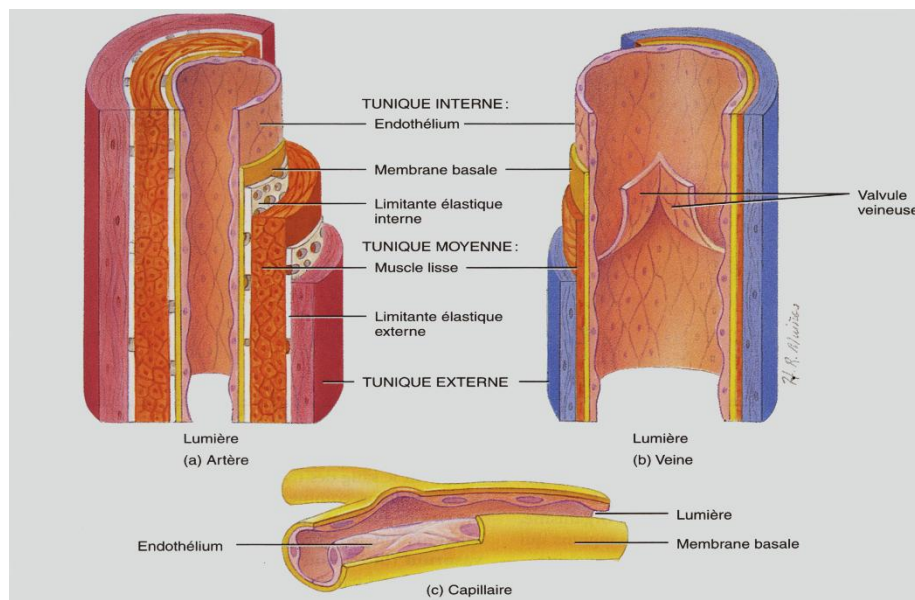


Figure 4: Structure comparée des vaisseaux sanguins (Tortora et Grabowski, 2001).

La taille relative du capillaire (c) est ici augmentée et ne se compose que d'une membrane basale et de l'endothélium.

Le cœur et le système artériel assurent l'irrigation continue des organes et des tissus sous une pression plus ou moins constante appelée pression artérielle.

I.2.3. Pression artérielle

I.2.3.1. Définition et expression

La pression artérielle est la pression qui règne sur la paroi interne des vaisseaux pendant la circulation sanguine. On la dénomme également tension artérielle. Cette pression est la force exercée par le sang sur la paroi des artères. Elle est physiologiquement définie par la formule: $P = Q \times R$, où **P** est la pression artérielle, **Q** le débit cardiaque et **R** la résistance périphérique totale, essentiellement artériolaire (Guyton, 1989).

La pression artérielle est une variable entre deux extrêmes: la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD). La pression artérielle systolique résulte de l'activité du cœur pendant l'éjection sanguine systolique contre les résistances périphériques, on l'appelle en langage courant «maxima». La pression artérielle diastolique dépend des résistances périphériques et de la volémie; elle est appelée «minima». La différence entre pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique est appelée pression différentielle ou pression pulsée; c'est cette dernière qui est à l'origine de la sensation de palpitation (pouls) pendant la systole (Marieb, 1999). La pression artérielle s'exprime en centimètre de mercure (cm Hg), parfois en millimètre de mercure (mm Hg). Chez un homme adulte, la pression artérielle normale varie de 110 à 140 mm Hg pour la systolique et de 60 à 80 mm Hg pour la diastolique tandis que la fréquence cardiaque moyenne est de 70 battements par minute (WHO, 1999). Chez le rat Wistar, la pression artérielle systolique normale varie entre 84 et 134 mm Hg et la pression artérielle diastolique est de 60 mm Hg alors que la fréquence cardiaque normale est comprise entre 250 et 450 battements/minute (Johnson-Delaney, 2008).

I.2.3.2. Méthodes de mesure de la pression artérielle

Il existe actuellement de nombreuses méthodes de mesure de la pression artérielle qui diffèrent schématiquement selon (Asmar, 2007):

- *la technique de mesure* : invasive, auscultatoire, microphonique, oscillométrique, pléthysmographique, par doppler et par impédance;
- *les conditions de mesure*: ambulatoire, au repos, en décubitus, en orthostatisme et par auto mesure;
- *la réactivité à certains examens*: épreuve d'effort, test au froid, calcul mental, test aux couleurs, temps de réaction;
- *le territoire étudié*: PA brachiale, digitale, aortique, carotidienne;

- *la pression artérielle étudiée*: systolique, diastolique, moyenne, pulsée, niveau moyen ou variabilité tensionnelle.

I.2.3.2.1. Mesure auscultatoire

La mesure auscultatoire est la mesure de la pression artérielle avec un sphygmomanomètre et un stéthoscope (Guyton, 1989). Elle consiste à mesurer au manomètre la contre-pression exercée sur une artère par un brassard gonflable tout en auscultant l'artère. L'auscultation de l'artère en aval du brassard lors de son dégonflage permet de distinguer, après le silence, des phénomènes acoustiques que Korotkoff avait répartis en quatre phases, auxquelles une cinquième a été ajoutée, et correspond à la disparition du bruit. La pression artérielle systolique est déterminée par la phase I de ces bruits et la pression artérielle diastolique par la phase V, sauf dans quelques cas (hypertension, enfant, femme enceinte) où les bruits peuvent ne pas disparaître jusqu'à une pression très faible. Dans ces cas, c'est la phase IV qui détermine la pression artérielle diastolique.

I.2.3.2.2. Mesure oscillométrique

Pour cette méthode, un capteur est intégré dans le brassard et évalue les variations de la pression artérielle induites lors de la déflation. La première augmentation d'amplitude des oscillations détermine la pression artérielle systolique. La diminution progressive de la pression dans le brassard fait augmenter puis diminuer l'amplitude des oscillations. L'oscillation de plus grande amplitude détermine la pression moyenne et la dernière baisse de l'amplitude des oscillations détermine la pression artérielle diastolique.

I.2.3.2.2. Mesure intra-artérielle

La mesure intra-artérielle consiste en l'introduction d'un cathéter dans une artère et son branchement sur un capteur de pression. C'est la méthode de référence pour la mesure de la pression artérielle. Son caractère invasif ne permet pas de l'utiliser en clinique et restreint son utilisation à des circonstances particulières: période pré ou postopératoire, recherche d'une pseudo hypertension.

La pression artérielle dépend de la poussée exercée par le cœur, de la résistance des vaisseaux et du volume sanguin. Ces trois facteurs font l'objet d'une régulation.

I.3. Régulation de la pression artérielle

En condition physiologique normale, plusieurs mécanismes régissent la pression artérielle en réglant la fréquence cardiaque, le volume systolique, la résistance périphérique et le volume sanguin. Certains mécanismes permettent une adaptation rapide à des changements

soudains par exemple lors d'une baisse de la pression sanguine due à l'orthostatisme (Rickards et Newman 2003). D'autres systèmes agissent plus lentement de façon à assurer une régulation à long terme, comme lors d'une déshydratation importante (Hope *et al.*, 2001).

I.3.1. Régulation nerveuse

Le système nerveux central (SNC) joue un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle. En régulant l'activité du système nerveux autonome et la relâche d'hormones dans le sang, le SNC modifie rapidement la pression artérielle ainsi que la fréquence cardiaque maintenant ainsi l'homéostasie cardiovasculaire. Le centre réflexe de son contrôle est situé dans le noyau réticulaire rostral ventro-latéral (RVL) de la médulla oblongata, parfois appelé centre de contrôle vasomoteur (Laragh, 1990).

I.3.1.1. Rôle des barorécepteurs

Les barorécepteurs carotidiens et aortiques réagissent aux variations de la pression artérielle pour stimuler ou inhiber la décharge sympathique et/ou parasympathique du centre de contrôle vasomoteur (Tortora et Grabowski, 2001). Lorsque la pression artérielle baisse, les barorécepteurs s'étirent moins et émettent leurs influx nerveux plus lentement vers le centre de contrôle vasomoteur. Ce dernier réagit en diminuant la stimulation parasympathique du cœur et en augmentant la stimulation sympathique. Cette dernière est associée à la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline dans le sang. Ces hormones favorisent ainsi l'homéostasie cardiovasculaire en accélérant la fréquence cardiaque, en augmentant la force de contraction du cœur et en provoquant une vasoconstriction qui augmente la résistance périphérique. À l'inverse, lorsque les barorécepteurs détectent une augmentation de la pression dans l'aorte et les artères carotides, le centre de contrôle vasomoteur réagit en augmentant la stimulation parasympathique et en diminuant la stimulation sympathique. S'observe alors une baisse de la fréquence cardiaque, une diminution de la force de contraction du cœur, une vasodilatation et une diminution de la résistance périphérique (Tortora et Grabowski, 2001).

I.3.1.2. Rôle des chémorécepteurs

Les chimiorécepteurs qui surveillent la composition chimique du sang peuvent également modifier l'homéostasie cardiovasculaire. Ils sont situés près des barorécepteurs du sinus carotidien et de l'arc aortique. Ils ont pour fonction de détecter les variations de la concentration sanguine de dioxygène (O₂), de dioxyde de carbone (CO₂) et d'ions H⁺. Ainsi, l'hypoxie (baisse du taux d'O₂), l'acidose (augmentation de la concentration d'ions H⁺) ou

l'hypercapnie (excès de CO₂) stimulent les chimiorécepteurs pour qu'ils transmettent des influx au centre de contrôle vasomoteur. Ce dernier réagit en augmentant la stimulation sympathique du cœur et augmente la pression artérielle par le fait même (De Burgh *et al.*, 1954; Tortora et Grabowski, 2001).

La pression artérielle est maintenue par une régulation hémodynamique instantanée du débit cardiaque, de la résistance vasculaire périphérique (au niveau des artérioles) ainsi que de la capacitance veineuse. Cette réponse aiguë est rendue possible grâce à la participation des mécanismes réflexes et est régie par le système nerveux autonome ainsi que par la libération endothéliale des autacoïdes.

I.3.2. Endothélium et régulation du tonus vasomoteur

L'endothélium vasculaire est la couche cellulaire à l'interface entre le sang et la paroi vasculaire. Il joue un rôle essentiel et central dans le maintien de l'homéostasie vasculaire (Landmesser *et al.*, 2004). Afin de contrôler le tonus vasomoteur, les cellules endothéliales doivent être activées par divers stimuli, incluant les forces de cisaillement ainsi qu'une variété de substances endogènes. Ces dernières sont générées au niveau des cellules du système nerveux autonome (acétylcholine, noradrénaline), sanguines (sérotonine, adénosine diphosphate) ou vasculaires (bradykinine, endothéline) (Rubanyi, 1993). En réponse à ces stimuli physiques et humoraux, les cellules endothéliales présentent la capacité de modifier leurs fonctions et leur phénotype de sécrétion afin d'induire une vasodilatation ou une vasoconstriction (Mombouli et Vanhoutte, 1999). Par la synthèse et la sécrétion des différents médiateurs, les cellules endothéliales vasculaires régulent non seulement le tonus vasculaire (Figure 5), mais aussi l'activation et l'adhésion des leucocytes, la perméabilité vasculaire, la prolifération cellulaire ainsi que les mécanismes d'agrégation plaquettaire, de fibrinolyse et de coagulation (Cines *et al.* 1998; Toborek et Kaiser, 1999; Michiels, 2003).

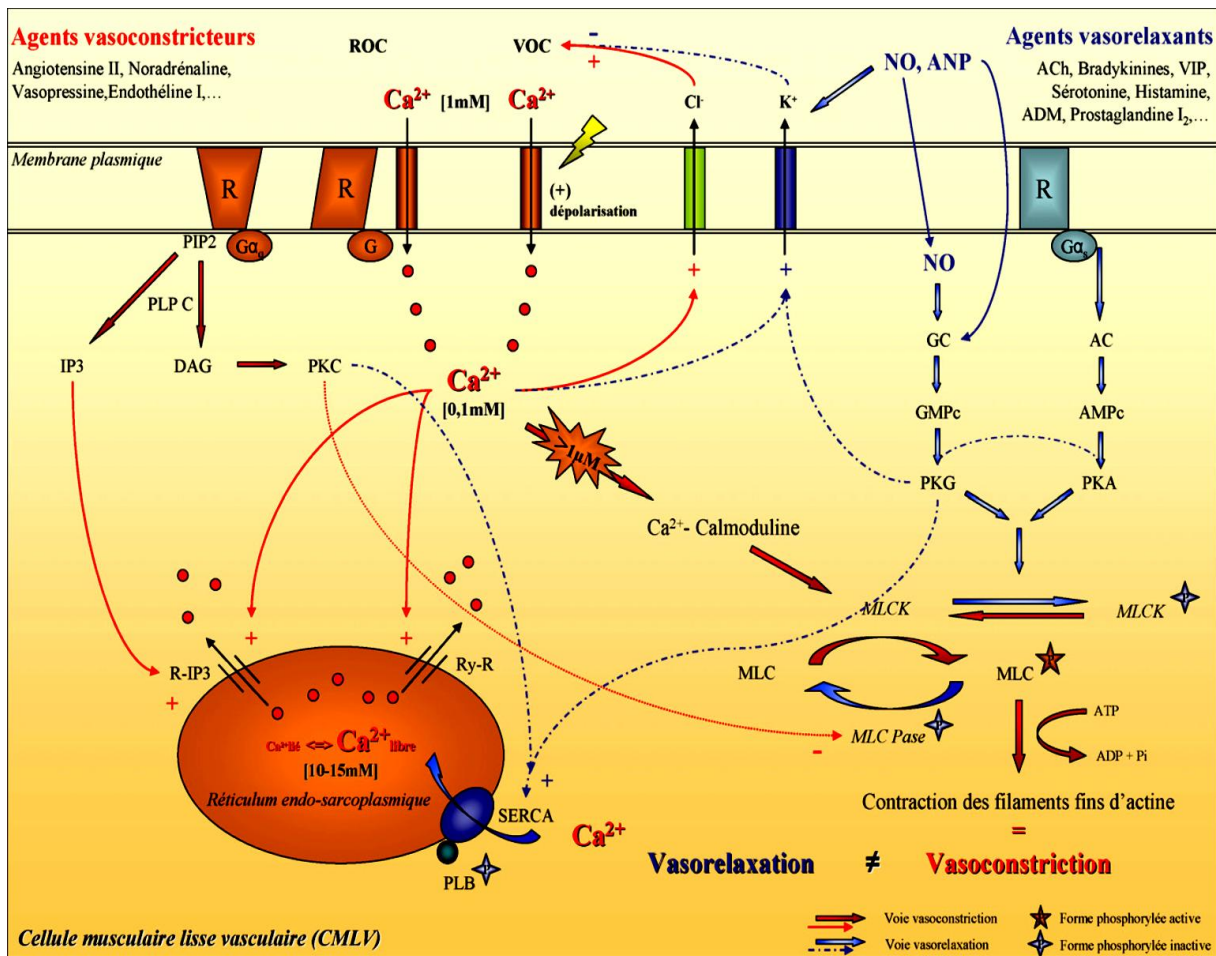


Figure 5: Mécanismes de la contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire (Collin et Levy, 2008).

AC : adénylate cyclase; **ACh** : acétylcholine; **ADM**: adrénomédulline; **ADP** : adénosine diphosphate; **AMPc** : adénosine monophosphate cyclique; **ANP** : peptide natriurétique atrial; **ATP** : adénosine triphosphate; **DAG** : diacylglycerol; **Gαq** : protéine G/sous-unité alpha de type q; **Gαs** : protéine G/sous-unité alpha de type s; **GC** : guanylate cyclase; **GMPC** : guanidine monophosphate cyclique; **IP3** : inositol trisphosphate; **MLC** : “Myosine Light Chain”; **MLCK** : “Myosine Light Chain Kinase”; **NO**: monoxyde d’azote; **Pi** : phosphate inorganique; **PIP2** : phosphatidylinositol bisphosphate; **PKA** : protéine kinase A; **PKG** : protéine kinase G; **PKC** : protéine kinase C; **PLB** : phospholamban; **R** : récepteur couplé à une protéine G; **R-IP3** : récepteur à l’IP3; **ROC** : “Receptor Operated Channels”; **Ry-R** : récepteur à la ryanodine; **Serca** : “Sarco Endoplasmic Reticulum Calcium ATPases”; **VIP** : “Vasoactive Inhibitor Peptide”; **VOC** : “Voltage Operated Channels”.

A long terme, les reins sont également responsables de la régulation de la pression sanguine par la régulation du volume sanguin ainsi que par la sécrétion d’hormones telles que celles dérivées du système rénine-angiotensine-aldostérone. En effet, les reins jouent un rôle

pivot dans la régulation du Na⁺ et de l'excrétion d'eau et par conséquent, dans la régulation du volume des fluides extracellulaires. Mis à part cette propriété responsable du maintien de la pression artérielle, les reins régulent également le tonus vasomoteur, systémique et local.

I.3.3. Système rénine-angiotensine et régulation de la pression artérielle

Le système rénine-angiotensine agit en synergie avec le système nerveux sympathique et stimule la sécrétion de l'aldostérone qui joue un rôle central dans le contrôle de l'excrétion du sodium et du tonus vasculaire.

L'angiotensine I ne possède pas d'activité par elle-même, mais se trouve rapidement convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en un octapeptide, l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur (Etienne, 2004). L'ECA est liée à la membrane plasmique des cellules endothéliales, elle est particulièrement abondante dans les vaisseaux pulmonaire, mais aussi exprimée dans les systèmes vasculaires du cœur, du cerveau, du muscle strié et du rein. En conséquence l'angiotensine II formée *in situ* peut contrôler localement le tonus vasculaire de différents lits vasculaires. De plus l'ECA inactive la bradykinine et d'autres peptides vasodilatateurs. La plupart des effets de l'angiotensine II résultent de sa fixation au récepteur AT₁, un récepteur couplé aux protéines G dont les effets sont une vasoconstriction particulièrement marquée au niveau rénal, la libération de noradrénaline augmentant la vasoconstriction existante, la réabsorption de sodium, la sécrétion d'aldostérone, la croissance cellulaire au niveau du cœur et de la paroi vasculaire utilisant la même voie de signalisation que les cytokines (phosphorylation de tyrosine, voie Jak/Stat) (Etienne, 2004). Le récepteur AT₂ de l'angiotensine II semble agir en inhibant la croissance cellulaire et en diminuant la pression artérielle, s'opposant ainsi aux effets des récepteurs AT₁.

Dans les conditions physiologiques normales, les enzymes pro-oxydantes exercent plusieurs rôles au niveau cardiovasculaire avant d'être neutralisées par les systèmes de défense antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques. Par contre, en présence d'un déséquilibre entre les systèmes anti et pro-oxydants, il se produit une augmentation de la génération des espèces réactives oxygénées menant à l'état de stress oxydant (Stuehr *et al.*, 2001; Nakagami *et al.*, 2003).

I.4. Stress oxydant

I.4.1. Définitions

Le stress oxydant correspond à une perturbation du statut oxydatif (Robertson *et al.*, 2000), induite soit par une production excessive de radicaux libres, soit par une diminution de la capacité de défense oxydante. Un radical libre est une espèce chimique, neutre ou chargée, qui a la particularité de porter un électron célibataire (ou non apparié) sur sa couche externe, ce qui le rend généralement instable et capable de réagir plus ou moins rapidement avec d'autres molécules chimiques environnantes. Les espèces radicalaires les plus importantes sont les dérivés activés de l'oxygène (plus fréquemment dénommés radicaux libres oxygénés) et les dérivés activés de l'azote dont le représentant le plus célèbre est le monoxyde d'azote.

Lorsque les radicaux libres sont générés en quantités massives, ils entraînent la nécrose cellulaire (Robertson *et al.*, 2000).

I.4.2. Dérivés activés de l'oxygène

I.4.2.1. Différentes formes de radicaux libres de l'oxygène

Extrêmement instable, le radical libre peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron. Il peut soit arracher un électron (se comportant comme un oxydant), soit en céder un (agissant alors comme un réducteur). Cette première réaction conduit généralement à la formation en chaîne de nouveaux radicaux; ceci explique que la production d'un premier radical libre puisse causer d'importantes lésions dans une cellule. Parmi les radicaux libres de l'oxygène on peut citer: le dioxygène (O_2), l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($\cdot OH$). D'autres formes radicalaires dites «secondaires» peuvent être retrouvées dans les milieux biologiques. Il s'agit en particulier des radicaux alkyle (R^{\cdot}), alkoxy (RO^{\cdot}) et alkyle peroxy (ROO^{\cdot}). Ces radicaux «secondaires» sont moins réactifs, mais plus sélectifs que les radicaux primaires. Ils sont à l'origine de processus de réactions radicalaires en chaîne, et en particulier des réactions participant à la lipoperoxydation des membranes cellulaires (Grossman, 2008).

I.4.2.2. Sources des espèces réactives d'oxygène

Plusieurs systèmes enzymatiques capables de générer des espèces réactives d'oxygène ont été identifiés dans les cellules vasculaires (Negre-Salvayre et Salvayre, 2005), on peut citer entre autres: les NAD(P)H oxydases (NOX), la myéloperoxydase des cellules

phagocytaires, la xanthine oxydase/déshydrogénase, les NO synthases (NOS), les lipoxygénases et la chaîne respiratoire mitochondriale.

I.4.3. Systèmes antioxydants

Les systèmes antioxydants sont soit des molécules qui captent rapidement les espèces réactives d'oxygène (antioxydants proprement dits), soit des systèmes enzymatiques qui catalysent la conversion des molécules prooxydantes (Wassmann *et al.*, 2004; Schulz *et al.*, 2004).

I.4.3.1. Systèmes antioxydants enzymatiques

I.4.3.1.1. Superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase (SOD) catalyse la dismutation de l' O_2^- en H_2O_2 . La SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Il a été également montré que la Cu/Zn-SOD était présente dans l'espace intermembranaire (Okado-Matsumoto et Fridovich, 2001; Sturtz *et al.*, 2001).

I.4.3.1.2. Glutathion peroxydase et réductase

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et O_2 . Lors de cette réaction, deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (Mates *et al.*, 1999; Powers et Lennon, 1999). Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale, la phospholipide-hydroperoxyde glutathion peroxydase (PHGPx) qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique (Mates *et al.*, 1999; Nomura *et al.*, 2000). La glutathion réductase (GR), quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. Ces deux enzymes sont présentes dans le cytosol et dans les mitochondries.

I.4.3.1.3. Catalase

La catalase est également responsable de l'élimination de H_2O_2 par une transformation en H_2O et O_2 . Contrairement à la GPx, l'affinité de la catalase pour le H_2O_2 est élevée seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues (Mates *et al.*, 1999; Powers et Lennon, 1999). Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol.

I.4.3.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques

Dans cette catégorie d'antioxydants, nous retrouvons les oligoéléments, le glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le cytochrome C et les vitamines E et C.

I.4.3.2.1. Oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action prooxydante (réaction de Fenton, d'Haber-Weiss).

I.4.3.2.2. Glutathion

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPx). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique (Packer *et al.*, 1997; Powers et Lennon, 1999). Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant, car plus le flux de H₂O₂ est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (Ji *et al.*, 1992).

I.4.3.2.3. Ubiquinones et cytochrome C

Il a été décrit que les ubiquinones, sous leur forme semi-radicalaire, jouaient un rôle fondamental dans la production des espèces réactives d'oxygène. Inversement, il a pu être défini que la forme "ubiquinol" agissait comme antioxydant (Powers et Lennon, 1999). L'ubiquinol protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxy. L'ubiquinone est également impliquée dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les espèces réactives d'oxygène (Packer *et al.*, 1997).

Le cytochrome C présent dans l'espace intermembranaire a un rôle de détoxification en captant l'électron libre de l'anion superoxyde (O₂^{•-}) produit au niveau de la chaîne respiratoire. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe IV formant du cytochrome C oxydé et de l'eau (H₂O) (Skulachev, 1998).

I.4.3.2.4. Vitamines E et C

Les vitamines E (α -tocophérol) et C (acide ascorbique) semblent être des plus importants dans la lutte contre le stress oxydant. La vitamine E étant liposoluble, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique (Packer *et al.*, 1997; Evans, 2000). La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire; elle peut capter directement l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}). Elle peut aussi réduire le radical α -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (Packer *et al.*, 1997; Evans, 2000).

I.4.4. Conséquences du stress oxydant

I.4.4.1. Altérations de la structure des protéines

Les protéines sont particulièrement sensibles à l'action des espèces réactives d'oxygène. Les protéines les plus touchées sont celles comportant un groupement sulphydryle (-SH), comme c'est le cas pour de nombreuses enzymes et protéines de transport (Stadtman et Levine, 2000). Le peroxyde d'hydrogène, mais surtout le radical hydroxyle sont capables d'oxyder ces groupements, conduisant à l'inactivation de certaines enzymes. En particulier, la présence de radicaux hydroxyles est à l'origine de dégradations irréversibles des protéines, par la formation de groupements carbonyles sur la chaîne latérale de certains acides aminés. Ainsi, l'histidine, l'arginine, la lysine ou encore la proline sont des cibles privilégiées de ce processus d'altération oxydative (Stadtman et Levine, 2000; Wong *et al.*, 2008). Les protéines oxydées perdent leurs propriétés biologiques, et sont beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (Stadtman et Levine, 2000).

I.4.4.2. Peroxydation des lipides

Les espèces réactives d'oxygène peuvent oxyder les lipides. La peroxydation lipidique est une réaction en chaîne initiée par l'arrachement d'un atome d'hydrogène par un radical HO^{\cdot} ou $O_2^{\cdot-}$ à des esters d'acides gras insaturés isolés ou constituants des membranes lipidiques (Ercal *et al.*, 2001; Tweeddale *et al.*, 2007). Le radical carboné du constituant lipidique tend alors à se stabiliser par un réarrangement conduisant au diène conjugué. Celui-ci réagit avec l'oxygène moléculaire et forme un radical peroxyde, lui-même susceptible d'arracher un atome d'hydrogène à un autre acide gras. Un nouveau radical lipidique est ainsi généré, maintenant la réaction en chaîne. Il se produit ainsi des hydroperoxydes de lipides:



La peroxydation des lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes (Hong *et al.*, 2004). Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN (Marnett, 1999). Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA), l'acide thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique.

I.4.4.3 Altérations de l'ADN

La transmission des caractères héréditaires d'une génération à une autre repose sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). Il existe au sein de la cellule deux types d'ADN : l'ADN nucléaire et l'ADN mitochondrial. Ce dernier est la cible privilégiée des oxydations par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) du fait de son potentiel de réparation plus faible que celui de l'ADN nucléaire et de sa proximité directe de l'une des principales sources des ROS cellulaires : la chaîne respiratoire mitochondriale. Ainsi, le taux de bases oxydées serait 2 à 3 fois supérieur dans l'ADN mitochondrial par rapport à l'ADN nucléaire (Stevnsner *et al.*, 2002). Selon la source des agressions, l'ADN est endommagé de différentes façons. On peut noter quatre classes principales de dommages : les coupures simples et doubles brins, les bases modifiées comme la 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) qui est un marqueur des dommages oxydatifs de l'ADN (Hayakawa *et al.*, 1991), les pontages ADN-protéines et les sites abasiques (Figure 6).

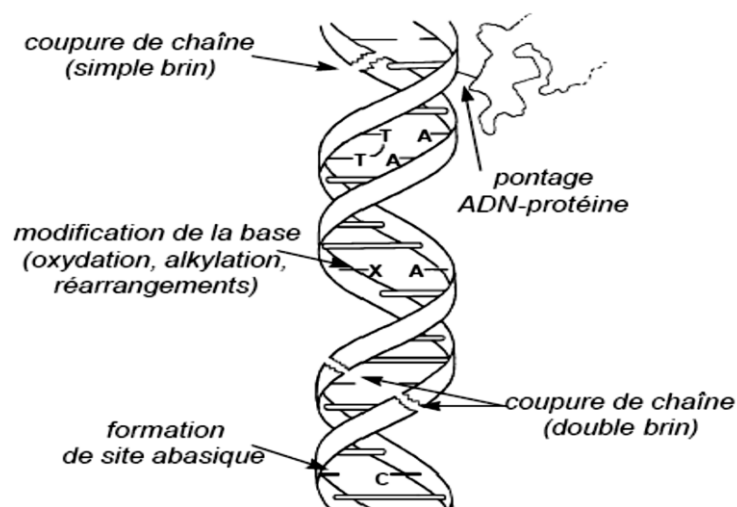


Figure 6: Principales classes de dommages de l'ADN (Nzengue, 2008).

De nombreuses études antérieures ont démontré la relation entre le stress oxydant et la consommation chronique de l'éthanol (Mutschler *et al.*, 2010). En effet, le métabolisme de l'éthanol est directement impliqué dans la production des espèces activées de l'oxygène (EAO) mais aussi, il crée un environnement propice à la formation de ces espèces comme l'hypoxie, l'endotoxémie et la libération des cytokines. L'éthanol est également capable d'oxyder les protéines et l'ADN.

I.5. Ethanol

L'éthanol est un alcool primaire de formule $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, également appelé alcool éthylique. L'éthanol est l'alcool des boissons, telles que la bière, le vin et les eaux de vie. Les effets de l'alcool sur la santé dépendent non seulement des niveaux de consommation, mais également de la susceptibilité du consommateur et de ses modalités de consommation (Berr *et al.*, 2001). Au niveau cardiovasculaire, les effets de l'alcool peuvent être bénéfiques ou délétères en fonction de la consommation.

I.5.1. Effets bénéfiques de la consommation d'éthanol sur le système cardiovasculaire

I.5.1.1. Effets sur les lipides et les lipoprotéines

La consommation modérée d'alcool est reliée à une augmentation spécifique et dose dépendante de la concentration des lipoprotéines de haute densité (HDL), fraction du cholestérol plasmatique dite protectrice (Figure 7). Ces résultats s'observent aussi bien dans des études d'observation que dans des études expérimentales (Berr *et al.*, 2001). Cette augmentation due à la consommation d'alcool concerne également les autres paramètres des HDL, notamment les apolipoprotéines, les lipoparticules LpA-I ou LpA-II et les sous-fractions HDL₂ ou HDL₃ bien que la relation avec cette dernière sous-fraction n'ait été observée que chez les hommes (Berr *et al.*, 2001). L'augmentation du taux plasmatique de HDL contribue à un effet protecteur observé vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (Guiraud, 2006). Pour expliquer le rôle favorable de la consommation modérée de boissons alcoolisées, certains ont suggéré qu'il était dû à l'augmentation de la paraoxonase, enzyme liée aux HDL, qui protège contre l'oxydation des LDL (Guiraud, 2006). Cette augmentation de la paraoxonase n'est pas différente selon le type de boisson (vin, bière ou spiritueux). Ainsi, l'augmentation de la paraoxonase sérique pourrait être un des mécanismes biologiques qui pourrait expliquer la diminution des coronaropathies chez les buveurs modérés d'alcool.

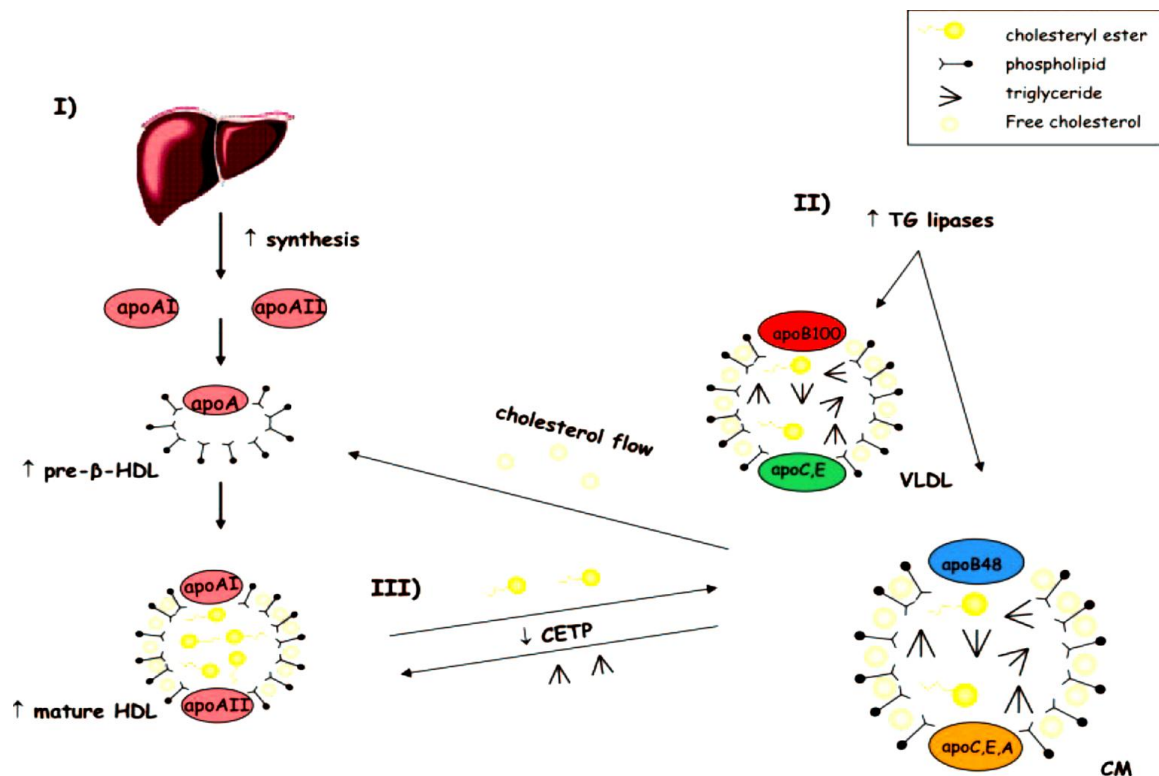


Figure 7: Mécanismes mettant en jeu l'élévation des niveaux de HDL induite par l'alcool (Genovefa *et al.*, 2006).

I: formation de HDL naissant à travers l'augmentation de la synthèse hépatique d'Apo A1 et Apo A2; *II:* surproduction de lipoprotéines riches en triglycérides, hyperactivité de la triglycéride lipase favorisant l'hydrolyse et l'efflux de cholestérol libre en particules pré-HDL; *III:* diminution de triglycérides et de l'échange d'ester cholesteryl à travers l'inhibition de la protéine de transfert d'ester cholesteryl.

I.5.1.2. Effets sur l'hémostase et la coagulation

La consommation d'alcool diminue l'agrégation plaquettaire en partie par augmentation de la synthèse de prostacycline (Berr *et al.*, 2001). La consommation d'alcool diminue les taux de fibrinogène, de l'antithrombine III, du facteur VII ou facteur von Willebrand. Dans certains cas, la consommation d'alcool a même été reliée à une augmentation du taux de facteur VII. Il a été également montré que la consommation d'alcool augmente la concentration de l'activateur tissulaire du plasminogène (facteur anticoagulant) ainsi que du facteur X (Berr *et al.*, 2001).

I.5.1.3. Effets sur la vasodilatation

L'éthanol a des capacités vasorelaxantes. La voie de l'oxyde nitrique (NO) semble contribuer à ces effets. Le NO intervient en réponse à une tension exercée sur la paroi des

vaisseaux. Dans une série d'expériences *in vitro*, il a été démontré que des cellules endothéliales incubées avec de l'éthanol répondaient plus efficacement à un débit pulsatile (Guiraud, 2006). En effet, la stimulation de la NO synthase endothéliale (eNOS) induite par le débit pulsatile était renforcée par l'éthanol. D'après cette étude, l'éthanol semblerait intervenir sur la voie du NO via l'activation de la protéine Gi (Figure 8). Aussi, d'autres études ont montré que l'éthanol augmente la production de la prostacycline, un autre vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (Ronald et Adam, 2003).

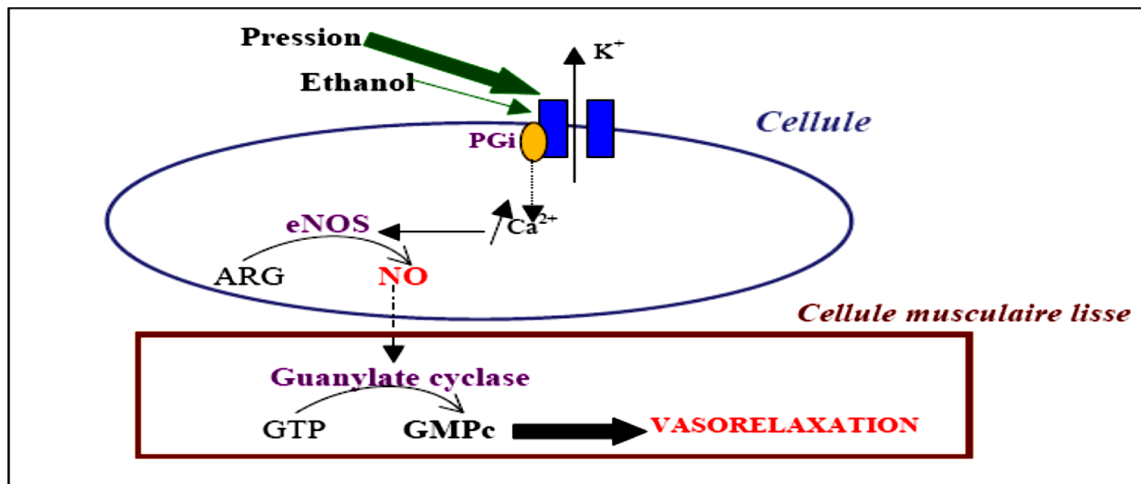


Figure 8: Mécanismes vasorelaxants de l'éthanol (Guiraud, 2006)

I.5.1.4. Effets sur le myocarde

La consommation de faibles doses d'alcool serait associée à une diminution des maladies cardiovasculaires (Guiraud, 2006). L'effet cardioprotecteur des doses modérées d'alcool est très régulièrement et principalement expliqué par un effet sur les lipides sanguins (augmentation des HDL) et sur les plaquettes (effet antiagrégant) (Guiraud, 2006). Certaines études, ont montré que l'exposition modérée à l'éthanol protège directement les cardiomyocytes à travers la transduction d'un signal mettant en jeu l'activation de la protéine kinase C (Ronald et Adam, 2003). D'autres mécanismes sont probablement impliqués. Par exemple, de récentes études cliniques ont montré qu'une consommation modérée d'alcool pouvait améliorer la récupération après un infarctus du myocarde et éviter la mort subite cardiaque, suggérant un effet direct de l'éthanol sur le myocarde ischémié (Guiraud, 2006).

I.5.2. Effets délétères de la consommation d'éthanol sur le système cardiovasculaire

Alors que la prise modérée d'alcool diminuerait la morbidité et la mortalité des cardiopathies ischémiées, sa consommation excessive et chronique, entraîne une

cardiomyopathie et prédispose aux troubles du rythme et à l'hypertension artérielle (Laffon, 2000).

I.5.2.1. Cardiopathie alcoolique

Il a été démontré expérimentalement que l'alcoolisme chronique cause des dommages néfastes sur le muscle cardiaque, ce qui favorise le développement des cardiomyopathies alcooliques (Aberle II et Ren, 2003). La myocardiopathie alcoolique est non obstructive; elle est caractérisée par une dilatation du ventricule gauche et une réduction de la fraction d'éjection. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer la pathogenèse des cardiomyopathies alcooliques. C'est ainsi qu'on peut noter la cardiotoxicité directe et indirecte de l'alcool, l'accumulation d'esters d'éthyle d'acides gras et la toxicité induite par l'acétaldéhyde, premier produit issu du métabolisme de l'éthanol (Aberle II et Ren, 2003).

I.5.2.2. Arythmies

Des troubles du rythme sont fréquemment observés chez l'éthylique chronique, même en l'absence de cardiomyopathie. La prise d'alcool est associée à une augmentation de l'espace QT, une augmentation de l'excitabilité et un allongement de la conduction intraauriculaire (Laffon, 2000). Les troubles du rythme sont le plus souvent supraventriculaires, favorisés par la prise aiguë d'alcool et l'élévation des catécholamines, comme c'est le cas en période postopératoire. Ils pourraient également expliquer, en partie, les syncopes ou morts subites rapportées au cours des états d'ivresse (Laffon, 2000).

Alors que la prise aiguë d'alcool induit une vasodilatation périphérique avec chute de la pression artérielle, sa consommation chronique est associée à une hypertension artérielle (Laffon, 2000). Une hypertension artérielle apparaît pour une consommation journalière supérieure à 80 g chez l'homme et 40 g chez la femme (Laffon, 2000). Les principaux facteurs en cause seraient la rétention hydrosodée, l'activation du système rénine-angiotensine, l'augmentation de la sensibilité aux catécholamines et de leur taux circulant, les troubles de la vasodilatation endothélium-dépendant (NO) avec diminution de la synthèse rénale de NO et l'augmentation du rapport calcium/magnésium dans les cellules musculaires lisses vasculaires (Laffon, 2000). L'altération du système parasympathique est fortement associée à l'existence d'une neuropathie éthylique, dont elle est sans doute une des composantes (Laffon, 2000).

Le métabolisme de l'alcool génère des substances chimiques susceptibles de provoquer l'installation du stress oxydant. En effet, le stress oxydant et les dommages qui lui

sont associés sont des médiateurs des lésions vasculaires; ils peuvent par conséquent être impliqués dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle (Grossman, 2008).

I.6. Hypertension artérielle

I.6.1. Définition, types et classification

L'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg. Mais la pression artérielle est variable selon les moments de la journée et les circonstances : elle augmente avec l'effort, les émotions violentes, tandis qu'elle s'abaisse lorsque l'organisme est au repos et pendant la nuit. Pour affirmer qu'une personne est atteinte d'hypertension artérielle, il faut que la pression soit élevée en permanence. L'hypertension est classifiée en fonction du niveau de pression artérielle (Tableau I). Approximativement 95 % des sujets hypertendus souffrent d'une hypertension essentielle, c'est-à-dire d'origine inconnue (Guyton, 1989). On distingue trois formes d'hypertension : l'hypertension systolo-diastolique, l'hypertension systolique et l'hypertension diastolique. L'hypertension systolo-diastolique se traduit par une augmentation des valeurs de pression systolique et diastolique. Cette hypertension peut être secondaire (environ 5 %), c'est-à-dire qu'elle apparaît suite à une autre pathologie ou à la grossesse; elle peut aussi être essentielle, c'est-à-dire qu'on ne connaît pas la cause de son apparition.

Tableau I: Définitions et classification des niveaux de pression artérielle (mm Hg) (Pechère-Bertschi et Stalder, 2003)

Niveau Systolique	Niveau Diastolique
Optimal < 120	< 80
Normal < 130	< 85
Normal haut 130–139	85–89
HTA stade I (légère) 140–159	90–99
Sous-groupe borderline 140–149	90–94
HTA stade II (modérée) 160–179	100–109
HTA stade III (sévère) ≥ 180	≥ 110
HTA systolique isolée ≥ 140	< 90
Sous-groupe borderline 140–149	< 90

HTA: hypertension artérielle

I.6.2. Causes de l'hypertension artérielle

La majorité des hypertensions sont dites essentielles ou primitives c'est-à-dire sans cause expliquant cette hypertension, si ce n'est parfois un terrain héréditaire et d'éventuels

facteurs de risque. Plus rarement, l'hypertension est secondaire à une autre affection médicale:

- *maladie du rein*: calculs rénaux, infections rénales à répétition, rétrécissement d'une artère rénale;
- *prise de substances nocives ou de médicaments*: alcool, réglisse, cortisone, pilule contraceptive, ciclosporine;
- *causes hormonales*: diabète, syndrome de Cushing, syndrome de Conn, acromégalie, phéochromocytome (tumeur rare de la glande surrénale);
- *anomalies congénitales de l'aorte* : rétrécissement de l'aorte.

Parmi les facteurs de risque identifiés de l'hypertension artérielle, il convient de citer les apports en sel excessifs, la surcharge pondérale, le stress, le régime alimentaire (une alimentation trop riche en matières grasses d'origine animale et pauvre en fruits et légumes favorise l'hypertension), les prédispositions familiales, une consommation excessive d'alcool, la prise de certains médicaments (pilule), l'âge, des douleurs intenses de type rhumatismal et des conflits familiaux ou professionnels.

I.6.3. Quelques conséquences de l'hypertension artérielle

Une hypertension artérielle non traitée peut être responsable de lésions de la paroi des artères avec de multiples conséquences (Figure 9). Elles peuvent être :

- la conséquence mécanique de la pression artérielle augmentée sur les vaisseaux (rupture de ces derniers avec hémorragies);
- la conséquence mécanique sur la pompe cardiaque travaillant à hautes pressions pendant longtemps;
- la conséquence de la participation à la formation ou à la croissance de l'athérome, obstruant plus ou moins progressivement les artères.

Les conséquences de l'hypertension artérielle sont surtout cardiaques, neurologiques et rénales.

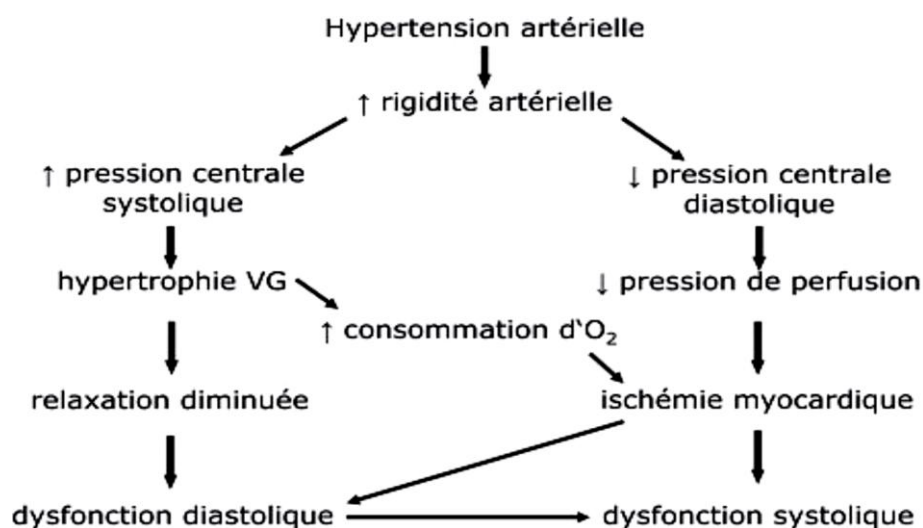


Figure 9: Conséquences physiopathologiques de l’hypertension artérielle sur les artères et le cœur (Rimoldi *et al.*, 2009).

I.6.3.1 Complications cardiaques

Le surcroît de travail imposé au cœur du fait de l'augmentation de la pression artérielle entraîne une hypertrophie (augmentation du volume) ventriculaire gauche pouvant être détectée très précocement par l'ECG ou l'échographie cardiaque. Cette hypertrophie peut régresser sous un traitement antihypertenseur. Plus tardivement, les cavités cardiaques se dilatent et la fonction contractile du myocarde (muscle cardiaque) se détériore, faisant apparaître alors les signes d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, l'atteinte athéroscléreuse des coronaires ainsi que les besoins accrus en oxygène d'un cœur hypertrophié expliquent la survenue fréquente d'une insuffisance coronaire chez les hypertendus. L'hypertension artérielle facilite la formation de plaque d'athérosclérose, qui lorsqu'elle est rompue forme un thrombus (caillot) qui peut venir se loger au niveau d'une coronaire. La coronaire va alors être bouchée et la zone cardiaque normalement irriguée par celui-ci va petit à petit nécroser : c'est l'infarctus du myocarde (Fuster *et al.*, 1992; Stary *et al.*, 1995).

I.6.3.2. Complications neurologiques

Des modifications rétiniennes peuvent être observées au fond de l'œil, ce qui permet de suivre l'atteinte vasculaire liée à l'hypertension: spasmes, rétrécissement des artéioles, apparition d'exsudats ou d'hémorragies et d'œdème papillaire.

Une atteinte du système nerveux central est fréquente. Elle se manifeste en particulier par la survenue possible d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, d'une encéphalopathie hypertensive et d'une démence artériopathique (Rigaud *et al.*, 2000).

I.6.3.3. Complications rénales

Au niveau des reins, l'hypertension artérielle est responsable d'une néphroangiosclérose et favorise la survenue d'une insuffisance rénale. L'altération de la fonction rénale est souvent très précoce et modérée, mais est susceptible de s'aggraver progressivement.

Plusieurs travaux antérieurs ont démontré l'implication du stress oxydant dans le développement et l'évolution des maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose et l'hypertension artérielle (De Champlain *et al.*, 2004).

I.6.3.4. Relation entre hypertension artérielle et stress oxydant

Le stress oxydant est maintenant bien reconnu comme étant soit à l'origine de plusieurs pathologies ou encore comme un facteur aggravant de ces pathologies. L'existence d'un stress oxydant dans l'hypertension artérielle est amplement documentée, tant dans l'hypertension artérielle expérimentale que chez l'homme (Lassegue et Clempus, 2003; Cuzzocrea *et al.*, 2004). Des études ont en effet démontré une élévation marquée de la production d'anion superoxyde et d'autres radicaux libres de l'oxygène ainsi qu'une diminution de la capacité de défense antioxydante autant chez l'homme que chez les modèles animaux d'hypertension artérielle (John et Schmieder, 2003). L'hypertension artérielle est ainsi associée à une majoration des espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'anion superoxyde (O_2^-) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Figure 10). En effet, le rat spontanément hypertendu est un modèle bien reconnu de stress oxydant. Au niveau vasculaire, plusieurs études ont rapporté une augmentation de la production de l'anion O_2^- (Wu *et al.*, 2001; Maffei *et al.*, 2002). Cette augmentation des niveaux de O_2^- ainsi que celle de l'activité de la NADH oxydase se produit de manière âge-dépendante et concorde avec l'élévation de la pression artérielle (Wu *et al.*, 2001). De plus, l'administration *in vivo* ou *in vitro* de différents antioxydants a permis d'abaisser la pression artérielle et d'améliorer ou même de normaliser la relaxation vasculaire endothélium-dépendante chez le rat spontanément hypertendu. Ceci suggère l'implication du stress oxydant dans le développement de l'hypertension et de l'altération de la fonction vasculaire (Akpaffiong et Taylor., 1998). Il a été également rapporté que l'induction de la thiorédoxine était altérée chez le rat spontanément hypertendu. Cette protéine est normalement induite en réponse à différents stress et est associée à une augmentation de la tolérance au stress oxydant (Tanito *et al.*, 2004).

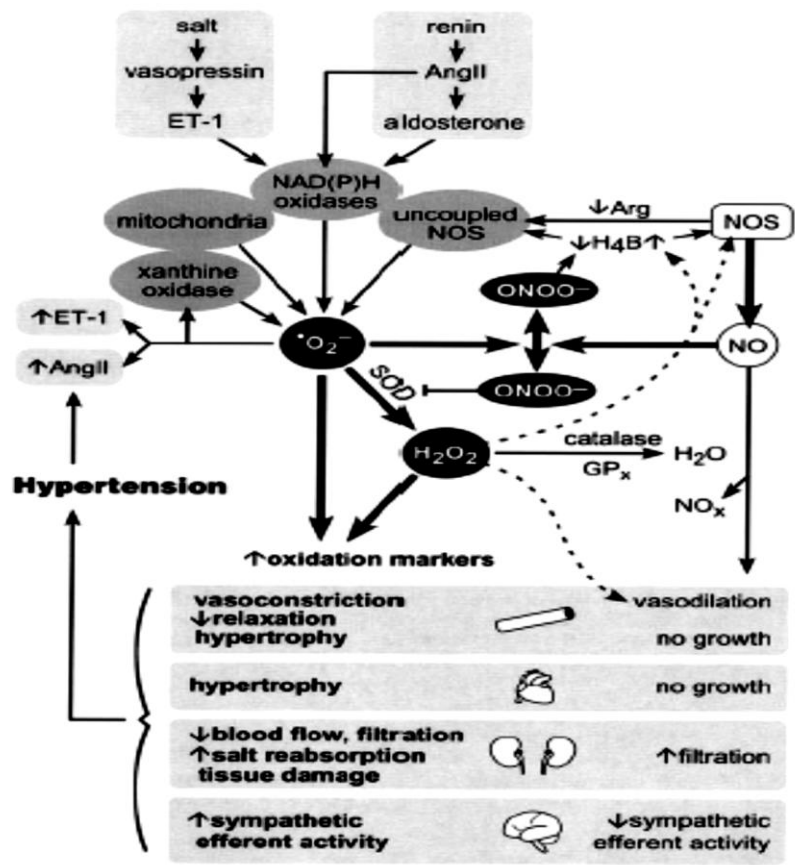


Figure 10: Principaux mécanismes conduisant à l’hypertension artérielle par la formation d’espèces réactives de l’oxygène (ROS) comme l’anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d’hydrogène (H_2O_2) et le peroxynitrite ($ONOO^-$) (Lassegue et Griendling, 2004).

Dans la problématique du stress oxydant induit au niveau cardiovasculaire, les principales sources de production de l’anion superoxyde sont les enzymes NADPH oxydases, la xantine oxydase, la lipoxygénase, les oxydases mitochondriales et les NOS (Zalba *et al.*, 2000). Il a été démontré chez le rat hypertendu que l’activité NADPH ainsi que la quantité d’anion superoxyde (O_2^-) produit au niveau aortique étaient augmentées de deux fois par rapport au témoin normotendu (Ulker *et al.*, 2003). Il a été également démontré que l’enzyme NOS pouvait contribuer directement à la production de quantités non négligeables de O_2^- et ainsi participer au stress oxydant.

L’hypertension artérielle essentielle humaine est complexe, multifactorielle et sous contrôle polygénique (Badyal *et al.*, 2003). Dans le but de comprendre la pathogenèse et d’étudier le traitement et la prévention de cette maladie, différents modèles expérimentaux d’hypertension ont été développés.

I.6.4. Quelques modèles animaux d'hypertension artérielle

Il existe des modèles de rats spontanément et génétiquement hypertendus et la possibilité d'induire expérimentalement une hypertension artérielle. Certains de ces modèles animaux ont été développés en utilisant les facteurs étiologiques qui sont présumés être responsables de l'hypertension humaine (Badyal *et al.*, 2003).

I.6.4.1. Hypertension rénovasculaire

L'hypertension rénovasculaire est provoquée par l'ischémie rénale induite par une maladie artérielle rénale; elle est due à l'obstruction ou à la compression de l'artère rénale. Sur le plan physiopathologique, l'ischémie du rein situé en aval d'une lésion de l'artère rénale entraîne la stimulation chronique du système rénine angiotensine avec pour conséquence une élévation des résistances artérielles périphériques et la rétention hydrosodée (Textor, 2006).

I.6.4.2. Hypertension endocrine

L'hypertension endocrine est induite soit par les corticoïdes, soit par la régénération des glandes surrénales. L'hypertension artérielle induite par les corticoïdes regroupe des situations variées. Les minéralocorticoïdes ont une action sur la rétention hydrosodée (Lai *et al.*, 1991; Clyburn et Di Pette, 1995) et les glucocorticoïdes augmentent les résistances vasculaires périphériques (Pirpiris *et al.*, 1992). Les mécanismes qui concourent à la survenue de l'hypertension artérielle sous glucocorticoïdes sont plurifactoriels, faisant intervenir une induction de certains cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme de certains antihypertenseurs (réduisant ainsi leur efficacité), une diminution de la synthèse d'agents vasodilatateurs (oxyde nitrique, prostaglandines, kinine-kallicréine) ou encore une exacerbation de la réponse aux catécholamines endogènes (Saruta, 1996; Canto et Vogt-Ferrier, 2006).

Le rat DOCA-sel est un modèle d'hypertension endocrine qui mime l'hyperaldostéronisme primaire chez l'homme. Ce modèle induit une hypertension artérielle sévère en combinant une augmentation des apports en sel et l'imposition d'un frein puissant à l'excrétion sodée rénale. Il en résulte une hypertrophie cardiaque, une atteinte rénale et un dysfonctionnement endothélial (Pinto *et al.*, 1998).

I.6.4.3. Hypertension génétique

Les modèles génétiques d'hypertension artérielle comprennent des rats spontanément hypertendus et ceux obtenus par manipulation génétique (cas des rats transgéniques, milanais et Dahl-S).

Les rats spontanément hypertendus (RSH) développent une hypertension artérielle sévère entre la 5^{ème} et la 15^{ème} semaine d'âge avec une pression artérielle systolique atteignant 200 mmHg. De nombreux arguments militent en faveur d'une anomalie primitive de la fonction de contraction et d'une hypertrophie de la cellule musculaire lisse artérielle chez les RSH (Michel et Arnal, 1993). Le RSH est aussi reconnu comme étant un modèle de résistance à l'insuline, de dysfonction endothéliale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction rénale et de stress oxydant (Pître *et al.*, 1996; Chamiot-Clerc *et al.*, 2001).

Les rats transgéniques (TGR (mRen2)27) ont été obtenus par introduction et surexpression chez le rat du gène de souris codant la rénine (Ren-2). Ces rats sont caractérisés par des anomalies géniques (gène de la rénine), un taux de rénine bas mais considéré comme élevé, une dysfonction endothéliale et une hypertrophie cardiaque. Ces rats développent une hypertension sévère, létale chez les homozygotes qui ne reçoivent pas les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Pinto *et al.*, 1998).

Le rat Dahl sensible au sel (Dahl S) est un modèle d'hypertension qui met en évidence l'interaction entre facteur environnemental (sel) et génotype. Chez ce rat, la sensibilité au sel tient à des anomalies de régulation du débit sanguin dans la médulla rénale (Manning *et al.*, 2003). Les rats Dahl S développent une hypertension artérielle lors d'une diète avec une teneur normale en sel et meurent lorsque la teneur en sel est élevée. Ce modèle est caractérisé par une hypertrophie cardiaque avec des risques de troubles cardiaques, d'atteinte rénale et de dysfonction endothéliale (Rapp, 1982).

Le rat milanais hypertendu (RMH) est un modèle génétique qui établit le lien entre les anomalies du système de transport des cations au niveau de la membrane cellulaire et le développement de l'hypertension artérielle. Ce modèle est caractérisé par une rétention de sodium au niveau rénal, une augmentation du coefficient de filtration glomérulaire et de la production urinaire et une diminution de l'osmolarité urinaire et de la sécrétion de rénine. Au niveau des érythrocytes du RMH, il a été observé une diminution de la surface cellulaire, un ratio différent entre certains phospholipides et acides gras dans la membrane et une diminution de la microviscosité de la membrane cellulaire (Ferrari *et al.*, 1987).

I.6.4.4. Hypertension induite par le nitro-arginine methyl ester

L'administration chronique de nitro-arginine methyl ester (L-NAME) chez le rat s'accompagne d'une élévation progressive et dose dépendante de la pression artérielle. Cette hypertension artérielle présente deux caractéristiques: l'absence d'hypertrophie ventriculaire gauche et l'atteinte rénale. L'absence d'hypertrophie cardiaque pourrait être en rapport avec les diminutions du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique observées dans ce modèle. L'atteinte rénale est fonctionnelle, avec une diminution de la filtration glomérulaire et du coefficient d'ultrafiltration et une augmentation majeure des résistances rénales (Michel et Arnal, 1993).

I.7. Traitement de l'hypertension artérielle

I.7.1. Traitement non pharmacologique

Le traitement non pharmacologique doit être considéré en priorité chez les patients avec hypertension artérielle modérée et chez tous les malades comme mesure d'appoint et nécessite le respect d'un certain nombre de mesures parmi lesquelles la restriction de l'apport sodé, la réduction pondérale, l'activité physique aérobie régulière, la limitation de l'apport d'alcool et l'arrêt du tabac (Pechère-Bertschi et Stalder, 2003).

I.7.2. Traitement pharmacologique

Lorsque l'hypertension est élevée ou que les traitements non pharmacologiques n'ont pas été efficaces, les médecins peuvent compter sur un impressionnant arsenal de médicaments antihypertenseurs. Ces médicaments sont répartis en plusieurs catégories (WHO-ISH, 1999; Ruzicka et Leenen, 2001; Kadi, 2008):

- *les diurétiques*: ils agissent par élimination via l'urine, d'une partie de l'eau et du sodium contenus dans le sang; ceci induit une diminution du volume sanguin et donc une baisse de la tension artérielle. Exemples: le furosémide et l'amiloride;

- *les bêtabloquants*: ils agissent principalement en réduisant l'activité des catécholamines sur le cœur et en diminuant la sécrétion de rénine. Ils antagonisent les effets du système nerveux sympathique. Les β bêtabloquants sont soit β_1 sélectif (action cardiosélective) ou β_2 (action sélective sur les artérioles). Exemples: Tenormine, Sactal et Loprèssor;

- *les inhibiteurs de l'enzyme de conversion*: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) combattent la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et réduisent les

taux circulants d'angiotensine II et d'aldostérone. Les IEC vont donc réduire la vasoconstriction normalement induite par l'angiotensine II ainsi que la réabsorption de l'eau normalement provoquée par l'action de l'aldostérone sur le rein. Ils entraînent donc une vasodilatation ainsi qu'une diminution de la volémie. Par ailleurs, ils empêchent la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice. Exemples: Lopril, Renitec, Zestril, captopril, Enalapril et Ramipril;

- *les antagonistes de l'angiotensine II*: Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II ou sartans) agissent en bloquant les récepteurs de l'angiotensine de type 1 (AT₁), sans toucher aux récepteurs de l'angiotensine de type 2 (AT₂). Ils ont des effets très proches de ceux des IEC (mais sans blocage de la dégradation de la bradykinine). Exemples: Losartan, Valsartan, Candésartan et Irbésartan;

- *les inhibiteurs calciques*: ils réduisent le tonus des artères en diminuant les capacités vasoconstrictrices (calcium-dépendant) des fibres musculaires lisses artérielles, en inhibant le transfert transmembranaire du calcium. Exemples: les dihydropyridines et les benzodiazépines;

- *les alpha-stimulants centraux* : ils diminuent le tonus sympathique vasoconstricteur, c'est le cas de l'alphaméthylidopa, de la clonidine et de la guanfacine;

- *les alpha-bloquants périphériques*: la prazosine est un alpha-1-bloquant remarquablement sélectif qui antagonise la noradrénaline par compétition au niveau de ses récepteurs alpha-1 postsynaptiques périphériques.

Il est recommandé de débiter le traitement antihypertenseur par une monothérapie. Une association fixe d'antihypertenseurs à doses faibles peut également être proposée afin d'augmenter l'efficacité sur la baisse de la pression artérielle, sans atteindre le seuil des effets indésirables (Iimura, 2000). Les associations efficaces et bien tolérées sont les suivantes :

- *bêtabloquant et diurétique thiazidique*;
- *diurétique thiazidique et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou diurétique thiazidique et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)*;
- *bêtabloquant et inhibiteur calcique de type dihydropyridine*;
- *inhibiteur calcique et IEC ou inhibiteur calcique et ARA II*;
- *inhibiteur calcique et diurétique thiazidique*.

Comme tous les produits de synthèse, les différentes familles d'antihypertenseurs ont des avantages et des inconvénients. Les principaux effets indésirables associés à l'utilisation des diurétiques sont la dyskaliémie, l'hyponatrémie, la dyslipidémie, la déshydratation, les

vertiges et l'asthénie. Les effets secondaires associés à l'utilisation des β -bloquants sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque, les troubles microcirculatoires cutanés, les troubles digestifs, l'insomnie, et le dysfonctionnement érectile. Les antagonistes calciques peuvent quant à eux être à l'origine des céphalées, des pétéchies, des œdèmes, des palpitations (dihydropyridines), de la constipation (Vérapamil) et des gingivites (Podymow et August, 2008). Ces effets indésirables des antihypertenseurs de synthèse constituent un obstacle à leur utilisation. Depuis quelques décennies, la large utilisation des plantes dans les soins de santé et les intéressants résultats fournis par cette médecine ont poussé l'OMS à reconnaître son importance et à autoriser son utilisation dans les soins de santé primaire. Cet intérêt de plus en plus croissant porté à la phytothérapie a motivé nombre de chercheurs à orienter leurs travaux sur la vérification et la valorisation scientifique de l'usage des plantes entre autres dans le domaine cardiovasculaire. Parmi ces plantes, on peut citer *Terminalia superba* (Dimo *et al.*, 2006), *Allanblackia floribonda* (Bilanda *et al.*, 2010) et *Jateorhiza macrantha* qui sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

I.8. Jateorhiza macrantha

I.8.1. Systématique

Domaine : Eukaryota	Sous-classe: Ranunculidae
Règne : Plantae	Superordre: Ranunculanae
Sous-règne: Viridiaeplantae	Ordre: Menispermales
Embranchement: Tracheophyta	Famille: Menispermaceae
Sous-embranchement: Euphyllophytina	Genre: Jateorhiza
Infra- embranchement: Radiatopses	Espèce: <i>Jateorhiza macrantha</i>
Classe: Magnoliopsida	

I.8.2. Ecologie et répartition géographique

Jateorhiza macrantha (Nkoal ngoé en langue Eton) est présent depuis le Sud-Ouest du Nigeria et Bioko (Guinée Equatoriale) jusque dans l'Est de la République Démocratique du Congo et à Cabinda (Angola). On retrouve *Jateorhiza macrantha* dans les forêts sempervirente ou semi-sempervirente dense et humide, à des altitudes basses à moyennes (Oyen, 2008). *Jateorhiza macrantha* (Figure 11) se récolte dans la nature, mais au Cameroun, on la laisse pousser dans les cacaoyères comme plante médicinale (Laird *et al.*, 2007).

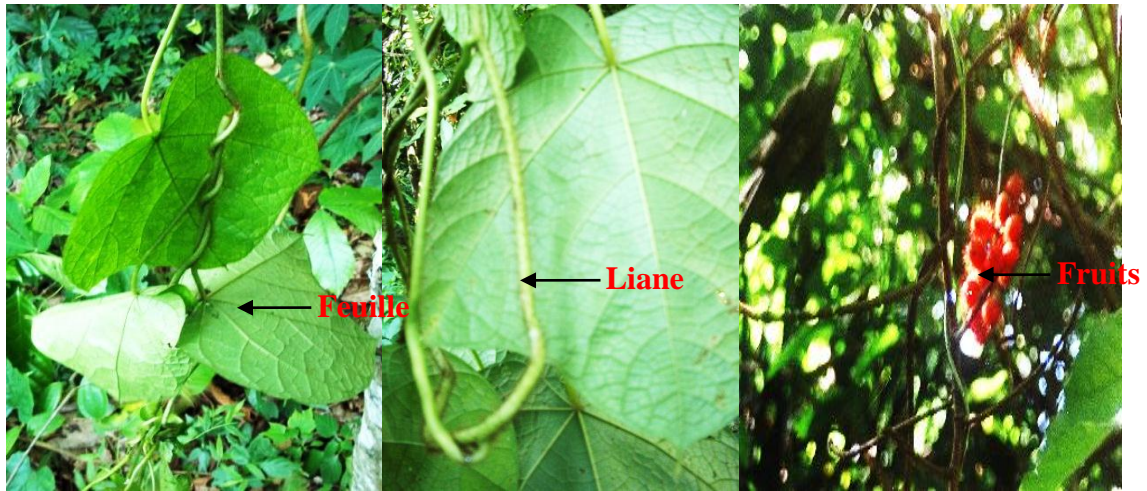


Figure 11: Photo de *Jateorhiza macrantha* (Photo prise par Aboubakar Oumarou Bibi Farouck, Juin 2009 à Nkolossan).

I.8.3. Phytochimie et usages de *Jateorhiza macrantha*

Les racines de *Jateorhiza macrantha* contiennent la columbine, la chasmanthine et la palmarine qui sont des diterpènes ainsi que la columbamine, la jatrorrhizine et la palmatine qui sont des alcaloïdes (Oyen, 2008).

Les racines charnues de *Jateorhiza macrantha* se consomment en période de famine. Les Efes de la République Démocratique du Congo attachent les feuilles à l'extrémité sectionnée du palmier raphia pour accroître l'écoulement de sève destinée au vin de palme (Oyen, 2008). Ils consomment aussi le fruit sucré et les jeunes filles s'attachent les tiges volubiles autour des membres lorsqu'elles dansent (Oyen, 2008).

En ce qui concerne le domaine médicinal, les Edos du Sud-Est du Nigeria emploient du jus de feuilles de *Jateorhiza macrantha*, en mélange à d'autres remèdes, pour arrêter les saignements pendant la grossesse (Oyen, 2008). Dans l'Ouest du Cameroun, l'écorce de *Jateorhiza macrantha*, avec celle de *Kigelia africana* (Lam Benth), sont utilisées contre les morsures de serpent, et les poils de la tige s'appliquent sur les ulcères comme emplâtre (Oyen, 2008). En République Démocratique du Congo, on instille du jus de feuille dans les oreilles, le nez ou les yeux contre les maux de tête (Oyen, 2008). La décoction des tiges de *Jateorhiza macrantha* est utilisée pour le traitement des dysménorrhées (Jiofack *et al.*, 2010) alors que l'infusion des feuilles quant à elle est utilisée dans le traitement de la syphilis urogénitale et de l'infertilité féminine (Thomas *et al.*, 1989). Les enquêtes ethnobotaniques que nous avons réalisées dans la région du centre, Cameroun ont indiqué que les feuilles de cette essence sont utilisées dans le traitement des maladies cardiovasculaires en particulier l'hypertension

artérielle. Cette information ne figure pas dans les travaux rapportés par Adjanohoun *et al.* (1996) sur les études ethnobotaniques réalisées au Cameroun.

Malgré ses multiples usages médicaux, les études de toxicité de *Jateorhiza macrantha* n'ont pas encore été réalisées.

I.9. Toxicité

I.9.1 Définition et intérêt

La toxicité est l'ensemble des manifestations indésirables consécutives à l'administration d'une substance quelconque à un organisme vivant (Diezi, 1992). L'effet nocif d'une substance dans un organisme prend en compte plusieurs facteurs liés à la substance elle-même et à la cible. La définition de la toxicité doit donc tenir compte de la nature (physique ou chimique), de la dose de la substance absorbée, des circonstances de l'exposition (voie, durée, fréquence), de l'individu (l'espèce et la souche, la masse corporelle, l'âge, le sexe, le degré de maturité, l'état physiologique), le type et le degré de lésions occasionnées (OMS, 1992). Une substance sera dite toxique lorsqu'après administration des doses relativement élevées, en une ou plusieurs prises très rapprochées ou par petites doses longtemps répétées, elle provoque de façon passagère ou durable des troubles d'une ou de plusieurs fonctions, ces troubles pouvant aller de l'annihilation complète à la mort (Aiache *et al.*, 2001). La distinction entre médicament et poison est loin d'être absolue, car suivant la dose, les conditions d'emploi, l'espèce animale, un médicament peut très rapidement devenir un poison (OMS, 1992; Rang *et al.*, 2003). Le but des études toxicologiques est d'évaluer les risques liés à l'exposition à une substance, d'identifier et d'étudier les mécanismes de ces altérations et de définir les caractéristiques des relations doses-réponses (Diezi, 1992). Ces études sont également d'une grande importance dans l'étude pharmacologique des médicaments. Elles vont permettre l'évaluation du risque toxique des médicaments utilisés en médecine moderne ou traditionnelle en vue du développement des substances plus sûres et d'une meilleure prescription clinique (Serrano, 1990). De telles études sont réalisées chez plusieurs espèces d'animaux avec des doses largement au-dessus de la dose thérapeutique (Rang *et al.*, 2003).

I.9.2 Différents types de toxicité

Suivant la durée et la fréquence de l'exposition à une substance, on va distinguer 3 principaux types de toxicité (OMS, 1992; Diezi, 1992):

- *la toxicité aiguë ou à court terme;*
- *la toxicité subchronique ou subaiguë ou à moyen terme;*
- *la toxicité chronique ou à long terme.*

I.9.2.1. Toxicité aiguë ou à court terme

La toxicité aiguë est l'ensemble des effets adverses qui surviennent dans un temps relativement court (24 heures ou 48 heures) après une exposition unique à des doses élevées. Selon l'OCDE (2001), il y a toxicité orale aiguë si des effets défavorables apparaissent après l'administration par voie orale d'une dose unique de substance ou de plusieurs doses données sur une période de 24 heures. L'étude de la toxicité aiguë a pour but de déterminer le degré de toxicité d'une substance chimique, c'est-à-dire la relation entre la dose et les effets défavorables; d'établir sa toxicité par rapport aux autres produits chimiques dont la toxicité aiguë est connue; de déterminer les effets toxiques spécifiques; de fournir des informations sur le mode d'action toxique (OCDE, 1979). Cette étude permet également d'observer des manifestations ou troubles survenus très peu de temps après administration du produit (Lechat *et al.*, 1990). Une étude de toxicité aiguë correctement conçue fournira également des informations à partir desquelles on pourra calculer une dose létale moyenne (DL₅₀). Les valeurs de la DL₅₀ pour un même produit chimique peuvent varier d'une étude à l'autre ainsi qu'entre des espèces différentes ou à l'intérieur d'une même espèce, parce que la toxicité aiguë est influencée à la fois par des facteurs internes et par des facteurs externes (OCDE, 1979). En utilisant des animaux des deux sexes, on peut détecter dans la réponse au toxique les différences dues au sexe (OCDE, 1979). Le test de toxicité aiguë doit être effectué sur deux ou plusieurs espèces de mammifères de souche connue, sauf lorsque l'utilisation d'une seule espèce peut être justifiée. Normalement, au moins deux voies d'administration doivent être utilisées, l'une identique ou similaire à celle prévue pour l'usage chez l'Homme et l'autre garantissant une exposition systémique à la substance (OMS, 2000). La durée d'observation des lots d'animaux expérimentaux traités chacun avec une dose de l'extrait doit être suffisante pour noter la mortalité et les éventuelles modifications comportementales (OMS, 2000). Ces études peuvent donner une indication des effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception des études de toxicité par administration répétée (Castronovo, 1977; Serrano, 1990). Les substances chimiques peuvent ainsi être classées en différentes catégories. Des valeurs de DL₅₀ supérieures à 5g/kg sans symptômes d'intoxication aiguë, ni de morts correspondent à des substances faiblement ou pratiquement

non toxiques. Les valeurs de DL_{50} inférieures ou égales à 5g/kg caractérisent les substances hautement toxiques (OMS, 1992).

I.9.2.2. Toxicité subchronique

Une forme plus commune de l'exposition humaine à de nombreux produits chimiques se fait par la répétition de doses qui ne produisent pas d'effets toxiques immédiats. Des effets tardifs peuvent survenir à cause de l'accumulation du produit dans les tissus ou à cause d'autres mécanismes, et il est important d'identifier toute possibilité de ce genre par des études subchroniques. Le terme «subchronique» a été utilisé pour désigner les effets associés à des doses d'un produit chimique pendant une partie de la durée de vie moyenne des animaux d'expérience. Ces études de toxicité subchronique fourniront des informations détaillées sur les effets toxiques, la réversibilité ou la non-réversibilité des effets ainsi qu'une indication d'un «niveau sans effet» (OCDE, 1979). La toxicité subchronique a pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomopathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie (OMS, 1992). Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs et le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption (OMS, 1992). L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes rendus nécrosiques accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques (Directive 91/507/CEE, 1991).

I.9.2.3. Toxicité chronique

L'étude de toxicité chronique donne des éléments d'information sur les risques pour la santé susceptibles de découler d'une exposition répétée sur une portion considérable de la durée de vie des espèces employées. L'étude fournit des informations sur les effets toxiques de la substance, et indiquera les organes cibles et la possibilité d'accumulation dans ces organes. Elle peut aussi donner une estimation de la dose sans effet nocif observé, qui permet d'établir les critères de sécurité concernant l'exposition humaine (OCDE, 2009). Le but d'une étude de toxicité chronique est de déterminer les effets d'une substance d'essai, chez une

espèce de mammifère donnée, à la suite d'une exposition prolongée et répétée. Théoriquement, la conception et la conduite de ces études doivent permettre de détecter une toxicité générale comprenant des effets neurologiques, physiologiques, biochimiques, ainsi que des effets morphologiques liés à l'exposition (OCDE, 1979).

A la suite de la toxicité subaiguë et chronique d'une substance médicamenteuse, des analyses biochimiques, hématologiques et même histopathologiques peuvent être effectuées.

I.10. Constantes biochimiques et hématologiques chez les animaux de laboratoire

Les paramètres biochimiques et hématologiques varient en fonction du sexe, de l'âge, du site de ponction, de la lignée et de la technique d'analyse. Quelques valeurs de références chez les animaux adultes sont consignées dans les tableaux II et III

Tableau II: Valeurs de références de quelques paramètres biochimiques sériques chez le rat Wistar (Johnson-Delaney, 2008)

Paramètres	Valeurs de références
Protéine (g/dL)	5,6-7,6
Créatinine (mg/dL)	0,2-0,8
Alanine amino transférase (UI/L)	17,50-30,20
Aspartate amino transférase (UI/L)	45,7-80,8
Phosphatase alcaline (UI/L)	56,8-128
Sodium (mmol/L)	143-156
Potassium (mmol/L)	5,40-7,00
Cholestérol total (mg/dL)	40-130
Triglycérides (mg/dL)	26-145

Tableau III: Valeurs de références de quelques paramètres hématologiques chez la souris blanche (Johnson-Delaney, 2008)

Paramètres	Valeurs de références
Erythrocyte ($10^6/\text{mm}^3$)	7,00-12,50
Hématocrite (%)	36-49
Hémoglobine (mg/dL)	10,20-18,00
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	6,00-15,00
Neutrophiles (%)	10,00-40,00
Lymphocytes (%)	55,00-95,00
Eosinophiles (%)	0,00-4,00
Monocytes (%)	0,10-3,50
Basophiles (%)	0,00-0,39
Plaquettes ($10^6/\text{mm}^3$)	160,00-410,00

CHAPITRE II
MATERIEL ET METHODES

II.1. Matériel biologique

Les expériences ont été menées sur deux types d'animaux. Les souris blanches de souche SWISS (*Mus musculus*) pour les études toxicologiques et les rats albinos de souche Wistar (*Ratus ratus*) pour l'étude des effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur la pression artérielle des rats normotendus et ceux rendus expérimentalement hypertendus.

II.1.1. Les souris blanches

Les souris blanches utilisées dans cette étude étaient des souris mâles et femelles, âgées d'environ trois mois et pesant entre 20 et 30 g. Elles ont été élevées à l'Animalerie de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I. Ces souris ont été réparties par sexe et maintenues dans des cages (à raison de 5 souris par cage) dans les conditions de température ambiante avec alternance normale jour/nuit. L'alimentation de ces souris était constituée d'un mélange de farines de maïs (55 %), de soja (15 %), de poisson (10 %), de concentré vitaminique (10 %), de tourteau de coton (7 %) et d'os (3 %). L'eau de robinet et l'aliment ainsi composé ont été mis à la disposition des souris *ad libitum*.

II.1.2. Les rats albinos

Les rats mâles albinos de souche Wistar, âgés de huit à douze semaines et pesant entre 100 et 200 g ont été utilisés pour l'évaluation des effets de l'extrait sur la pression artérielle. Les conditions d'élevage étaient similaires à celles des souris. Les rats normotendus ayant une pression artérielle systolique ≤ 120 mm Hg ont été utilisés pour caractériser le modèle d'hypertension secondaire induite par l'alcool éthylique et évaluer les effets préventifs de l'extrait de plante. Pour l'étude des effets curatifs de l'extrait, des rats rendus hypertendus à l'éthanol avec une pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ont été utilisés. Pour l'évaluation des effets de l'extrait sur la réactivité de l'aorte thoracique, les tests ont été réalisés sur les fragments d'aorte des rats normotendus pesant entre 250 et 300 g.

II.1.3. La plante

Dans le cadre de la présente étude, nous avons utilisé l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* (Menispermaceae). Les feuilles fraîches de *Jateorhiza macrantha* ont été récoltées au mois de juin 2009 dans la localité de Nkolossan (Région du Centre Cameroun). L'identification botanique a été réalisée dans un premier temps par le Pr Louis ZAPFACK du Département de Biologie et Physiologie Végétales de l'Université de Yaoundé.

Cette identification a été confirmée à l'herbier national du Cameroun après comparaison avec des échantillons conservés sous le N°10050.

II.2. Méthodes

II.2.1 Préparation de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* et choix des doses à administrer per os aux rats

Les feuilles fraîches de *Jateorhiza macrantha* (*J. macrantha*) ont été séchées à l'ombre puis broyées en une poudre fine à la machine. A 100 g de poudre a été ajouté 1 L d'eau distillée. Le mélange a été macéré pendant 24 heures et filtré à l'aide du papier Wattman N°3. Le marc obtenu a été macéré de nouveau dans 1 L d'eau distillée et filtré. Le filtrat a été séché à l'étuve sous une température de 45°C (Figure 12). Cette opération a permis d'obtenir 5,63 g de poudre de couleur marron représentant l'extrait aqueux de *J. macrantha*, soit un rendement de 5,63 %.

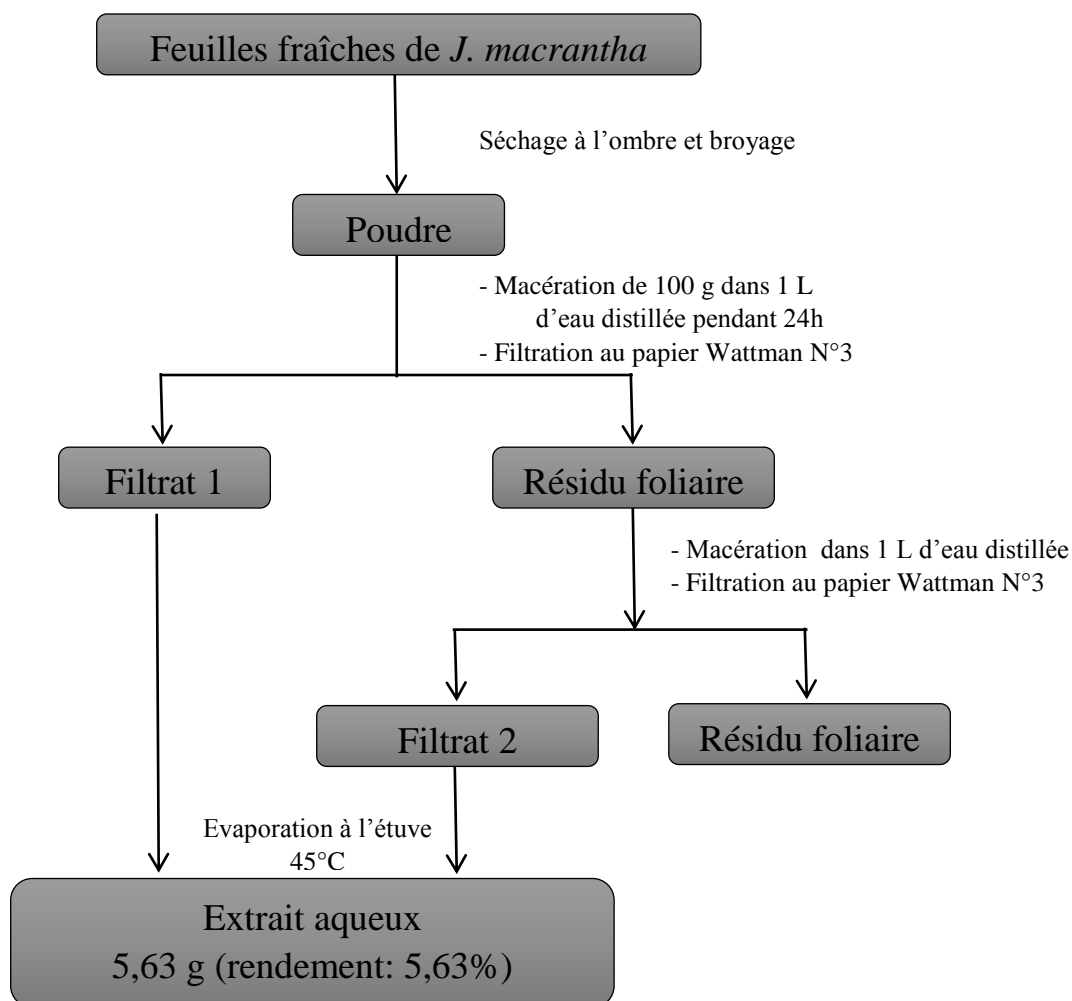


Figure 12: Préparation de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

Les doses de l'extrait aqueux à administrer per os aux animaux d'expérimentation ont été choisies en évaporant à l'étuve à 45°C la dose journalière (1 L pour une personne de 70 kg) du macérât des feuilles de *Jateorhiza macrantha* préparée par le phytothérapeute. Cette opération a permis d'obtenir 2,1 g d'extrait, ce qui correspond à la dose de 30 mg/kg. La première dose d'extrait à administrer par voie orale aux rats a été obtenue en multipliant par 10 la dose de 30 mg/kg. La deuxième dose (150 mg/kg) a été déterminée en divisant la première dose (300 mg/kg) par 2.

II.2.2 Préparation des solutions

- Solution d'éthanol (40°)

Un litre d'alcool éthylique 95° a été distillé au moyen d'un distillateur au Laboratoire de Physiologie Animale afin d'obtenir de l'alcool pur (100°). Les températures de vaporisation de l'éthanol et de l'eau étant respectivement de 78,4°C et de 100°C, la distillation a été faite à 80°C. L'alcool ainsi purifié a été dilué à 40° suivant le tableau de Gay Luisac (100 mL d'alcool pur sont additionnés à 158,56 mL d'eau distillée). Le volume de l'alcool 40° à administrer au rat est donné par la relation suivante:

$$volume \text{ (mL)} = \frac{dose \text{ (g / kg)} \times poids \text{ (kg)}}{concentration \text{ (g / mL)}}$$

Dans cette relation, la concentration de la solution d'alcool est de 0,30 g/mL. Elle correspond au rapport entre la masse d'éthanol contenue dans 100 mL d'alcool (79 g) et le volume (258,56 mL)

- Solution de déoxycorticostérone acétate

La solution de déoxycorticostérone acétate (DOCA) de concentration 15 mg/mL a été préparée en dissolvant 30 mg de DOCA dans 2 mL d'huile d'olive.

- Solution de NaCl 1%

La solution de NaCl 1% a été préparée en solubilisant 10 g de NaCl dans 1000 mL d'eau distillée.

- Solution de Captopril

La solution de captopril de concentration 2 mg/mL a été préparée en dissolvant un comprimé de 25 mg dans 12,5 mL d'eau distillée.

- **Solution d'héparine**

L'héparine (5000 U.I/ mL) achetée en pharmacie a été diluée au 1/10 (V/V) dans l'eau distillée.

- **Solution de Sérum Albumine Bovin (SAB)**

A 150 mg de SAB a été ajouté 50 mL d'eau distillée. La solution ainsi obtenue a une concentration de 3 mg/mL.

- **Réactif de Biuret**

Le réactif de Biuret a été préparé en deux étapes; deux solutions A et B ont été préparées.

Solution A	CuSO ₄ , 5H ₂ O	0,75 g
	Tartrate de Na et K, H ₂ O	3g
	Eau distillée	50 mL
Solution B	NaOH	15g
	Eau distillée	100 mL
	NaCl (0.9%)	300 mL

Au moment du dosage, les solutions A et B ont été mélangées et le volume de la solution finale a été complété à 500 mL avec de l'eau distillée. Le mélange obtenu est stable à température ambiante.

- **Tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2)**

La solution de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2) a été préparée en pesant dans l'ordre et en introduisant dans un bécher 4,5 g de carbonate de sodium (Na₂CO₃, 10H₂O) et 4,2 g de NaHCO₃. L'ensemble a été solubilisé dans 900 mL d'eau distillée. Le pH de la solution a été ajusté à 10,2 avec la soude et le volume a été complété à 1000 mL avec de l'eau distillée.

- **Tampon phosphate 0,1 M; pH 7,5**

Pour préparer le tampon phosphate 0,1 M; pH 7,5; 8,91 g de phosphate disodique hydraté ont été dissouts dans 500 mL d'eau distillée et 6,5 g de phosphate monosodique hydraté ont été dissouts dans 500 mL d'eau distillée. A 500 mL de la solution de phosphate disodique hydraté ont été ajoutés 70 mL de la solution de phosphate monosodique hydraté, puis goutte à goutte 30 mL de la même solution, ce qui donne un volume final de 600 mL de tampon phosphate 0,1 M; pH 7,5.

- **Tampon phosphate 0,1 M; pH 6,5**

Pour préparer le tampon phosphate 0,1 M; pH 6,5; 8,9 g de phosphate disodique hydraté ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ont été dissouts dans 500 mL d'eau distillée et 6,5 g de phosphate monosodique hydraté ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) dans 500 mL d'eau distillée. A 500 mL de la solution de phosphate monosodique hydraté ont été ajoutés 200 mL de phosphate monosodique, puis goutte à goutte 80 mL de la même solution. Ce qui donne un volume final de 780 mL de tampon phosphate 0,1 M; pH 6,5.

- **Solution d'adrénaline**

La solution d'adrénaline de concentration 0,06 mg/mL a été préparée par dissolution de 0,006 g d'adrénaline dans 100 mL d'eau distillée.

- **Solution d'acide phosphorique à 2,5 %**

La solution d'acide phosphorique (2,5 %) a été préparée en ajoutant à 2,5 mL d'acide phosphorique (100 %) de l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 100 mL.

- **Solution de sulfanilamide 1%, acide phosphorique à 2,5 %**

Pour préparer le sulfanilamide 1%, 1 g de sulfanilamide a été dissout dans une solution d'acide phosphorique à 2,5 % en quantité suffisante pour faire un volume final de 100 mL.

- **Solution de naphtyléthylènediamide 0,1%**

La solution de naphtyléthylènediamide 0,1% a été préparée en solubilisant 0,1 g de naphtyléthylènediamide dans une quantité suffisante d'eau distillée pour faire 100 mL.

- **Solution standard de nitrite de sodium**

La solution standard de nitrite de sodium (NaNO_2) a été préparée à une concentration de 1 mM en dissolvant 0,69 g de NaNO_2 dans une quantité suffisante d'eau distillée pour faire 10 mL.

- **Solution de peroxyde d'hydrogène 50 Mm**

Le peroxyde d'hydrogène 50 mM a été obtenu en prélevant 243 μL de peroxyde d'hydrogène 35% et en complétant avec une quantité suffisante d'eau distillée pour faire 50 mL.

- **Solution de dichromate de potassium à 5% (v/v) et acide acétique glacial**

La solution de dichromate de potassium (5%) a été préparée en dissolvant 2,5 g de dichromate de potassium dans 50 mL d'eau distillée.

La solution de dichromate/acide acétique a été obtenue en mélangeant 50 mL de solution de dichromate de potassium à 5% et 150 mL d'acide acétique glacial pour faire un volume final de 200 mL.

- **Solution de type Mc Even**

La solution de Mc Even a été préparée en dissolvant dans un litre d'eau distillée 6,96 g de NaCl, 0,35 g de KCl, 0,28 g de CaCl, 0,16 g de NaH₂PO₄, 2,1 g de CO₃NaH, 0,11 g de MgCl et 2 g de C₆H₁₂O₆.

- **Solution de Mc Even hépariné 1%**

La solution de Mc Even hépariné 1 % a été préparée en mélangeant 0,10 mL d'héparine à 9,90 mL de Mc Even.

- **Solution de tampon Tris 50mM, pH 7,4**

Le tampon Tris-NaHPO₄ 50 mM a été préparé en dissolvant 1,21 g de Tris base et 2,79 g de KCl dans 250 mL d'eau distillée. Le pH de la solution a été ajusté à l'aide d'un pH-mètre par ajout goutte à goutte de HCl 11,8 N et le volume a été complété à 500 mL avec de l'eau distillée.

- **Solution d'éthyle carbamate (15 %)**

La solution d'éthyl carbamate (15 %) a été préparée en dissolvant 1,5 g de cristaux d'éthyle carbamate (uréthane) dans de l'eau distillée de manière à obtenir un volume de 10 mL.

- **Solution de formol 10 %**

500 ml de formol à 10 % ont été préparés à partir de 135,14 ml de formol à 37 % (formol commercialisé). La fixation au formol a pour but de conserver les structures aussi proche que possible de l'état vivant, de stopper l'autolyse et la décomposition bactérienne ainsi que le durcissement des pièces.

- **La gélatine**

La gélatine a été utilisée pour coller les coupes sur les lames.

- **Hématoxyline de MAYER**

Cette solution a été préparée de la manière suivante:

Hématoxyline (C.I. 75290).....	1, 0 g
Eau distillée.....	1000, 0 ml

Le mélange a été chauffé doucement jusqu'à 50°C et il y a été ajouté:

Iodate de sodium [NaIO ₃].....	0, 2 g
Potassium aluminium sulfate, dodecahydrate [KAl (SO ₄), 12 H ₂ O].....	50,0 g

Le mélange a été agité jusqu'à dissolution de l'alun et il y a été ajouté:

Acide citrique.....	1, 0 g
Chloral hydrate	50, 0 g

- **Solution d'éosine alcoolique à 0,5 %**

La solution d'éosine a été préparée comme suit:

Eosine	5, 0 g
Alcool absolu.....	950,0 mL
Eau distillée.....	50,0 mL.

II.2.3. Etudes phytochimiques et activité antioxydante *in vitro* de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

II.2.3.1. Etudes qualitatives

La technique décrite par Odebiyi et Sofowora (1978) a été utilisée pour déterminer la présence ou non dans l'extrait aqueux de *J. macrantha* de certains composés, notamment les anthraquinones, les tanins, les alcaloïdes, les saponines, les glycosides cardiaques, les flavonoïdes, les glycosides, les phénols, les triterpènes et les saponosides.

II.2.3.1.1. Test des alcaloïdes

L'extrait de plante (0,5 g) a été dissout dans 10 mL d'acide sulfurique 2 % puis filtré. A 1 mL de filtrat, 5 gouttes de réactif de Mayer ont été ajoutées. L'obtention d'un précipité blanc ou d'une turbidité indique la présence des alcaloïdes.

II.2.3.1.2. Test des polyphénols et des phénols

L'extrait (0,5 g) a été dissout dans 5 mL d'eau distillée et porté au bain-marie (37°C) pendant 5 minutes. 3 mL de chlorure ferrique 5 % ont été ajoutés au mélange. Après homogénéisation, 3 gouttes de solution de ferrocyanure de potassium 5 % y ont été ajoutées. L'observation d'un précipité vert ou bleu indique respectivement la présence des phénols et des polyphénols.

II.2.3.1.3. Test des tanins

L'extrait (0,5 g) a été dissout dans 5 mL d'eau distillée et porté au bain-marie (45°C) pendant 5 minutes, puis filtré. 4 gouttes de chlorure ferrique 5 % ont été ajoutées au filtrat. La présence d'une coloration vert sombre indique la présence des tanins.

II.2.3.1.4. Test des saponines

L'extrait (0,5 g) a été dissout dans 5 mL d'eau distillée. Après homogénéisation, le mélange a été agité vigoureusement et chauffé jusqu'à ébullition. La formation d'une mousse persistante au-delà de 20 minutes révèle la présence des saponines.

II.2.3.1.5. Test des flavonoïdes

Dans un tube à essai 0,5 g d'extrait a été mélangé à 5 mL de méthanol. A ce mélange ont été ajoutés successivement trois copeaux de magnésium et 1 mL d'acide chlorhydrique (1 M). Un changement de coloration du milieu (violette ou rouge brique) avec effervescence indique la présence des flavonoïdes.

II.2.3.1.6. Test des triterpènes

L'extrait de plante (0,5 g) a été dissout dans du chloroforme (0,5 mL). A cette solution, ont été ajoutés successivement de l'anhydride acétique (0,5 mL) et de l'acide sulfurique (0,5 mL). La présence des triterpènes est révélée par l'apparition de la couleur rouge violacée alors que la couleur bleu verdâtre indique la présence des stérols.

II.2.3.1.7. Test des glycosides

L'extrait de plante (1 g) a été hydrolysé dans 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 5 % puis neutralisé avec 5 mL de soude 5 %. Quelques gouttes d'une solution de liqueur de Fehling ont été ajoutées au mélange. La formation d'un précipité rouge brique indique la présence des glycosides.

II.2.3.1.8. Test des anthraquinones

L'extrait de plante (0,5 g) a été dissout dans 5 mL d'éther puis filtré. 5 mL d'une solution d'ammonium ont été ajoutés au filtrat. Le mélange a été soigneusement homogénéisé. La présence d'une coloration rose ou violette au niveau de la phase ammoniacale indique la présence d'anthraquinones libres.

II.2.3.1.9. Test des glycosides cardiaques

L'extrait (0,2 g) a été dissout dans de l'eau distillée de manière à obtenir 2 mL de solution. 3 mL de chloroforme ont été ajoutés à cette solution et le mélange a été agité. Au

mélange précédent, 2 mL d'acide sulfurique ont été ajoutés. La formation d'une zone rouge-marron entre les deux phases formées indique la présence des glycosides cardiaques.

II.2.4. Détermination du taux de certains macro et micronutriments dans l'extrait

La détermination du taux de certains macronutriments (Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+) et des micronutriments (Cu^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+}) dans l'extrait aqueux de *J. macrantha* a été réalisée à l'«International Institute of Tropical Agriculture» (IITA) de Yaoundé. Cette détermination a été faite en utilisant un spectrophotomètre d'absorption atomique par la méthode décrite par Benton et Vernon (1990). Les macronutriments et micronutriments ont été extraits par calcination de 500 mg d'extrait dans un four à moufle à 500°C et dilution du produit obtenu dans 5 mL d'une solution mixte acide nitrique/péroxyde d'hydrogène (1:1). Les solutions standards de chaque minéral à doser de concentrations respectives 1, 2, 5, 10 et 20 mg/L ont été préparées à partir des standards (10000 mg/L) de types Spectrosol et Merk fournis par le «British Drug House Chemical, England». Ces solutions ont servi à la réalisation des différentes courbes d'étalonnage.

Pour la détermination de la teneur en eau, l'extrait de plante (2 g) a été placé dans l'étuve à 103°C pendant 24 heures. Les cendres totales ont été déterminées en calcinant 1 g d'extrait dans le four à moufle à 600°C. La teneur en eau a été calculée en multipliant par 100 le rapport (masse avant étuvage – masse après étuvage)/ masse avant étuvage tandis que le pourcentage en cendres totales a été calculé en multipliant par 100 le rapport entre la masse d'extrait après et avant le passage au four à moufle.

II.2.4.1 Dosage des phénols totaux

Les composés phénoliques totaux solubles dans l'extrait aqueux ont été évalués grâce au réactif de Folin-Ciocalteu en utilisant l'acide gallique comme standard (Singleton *et al.*, 1999). La teneur en composés phénoliques de l'extrait a été déterminée en termes d'Equivalents Acide Gallique (EAG). Le réactif de folin (100 µL) a été additionné à 20 µL de la solution d'extrait (40 µg/mL). A ce mélange a été ajouté 300 µL d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (préparée par dissolution et ébullition de 8 g de poudre de carbonate de sodium dans 40 mL d'eau distillée). L'absorbance a été lue à 730 nm contre le blanc après 30 minutes d'incubation à 40°C à l'obscurité. La courbe d'étalonnage (Figure 12) obtenue par lecture des absorbances des solutions aqueuses d'acide gallique aux concentrations de 0, 20, 40, 60, 80 et 100 µg/mL a permis de déterminer la concentration en milligrammes de composés phénoliques (EAG) par gramme d'extrait.

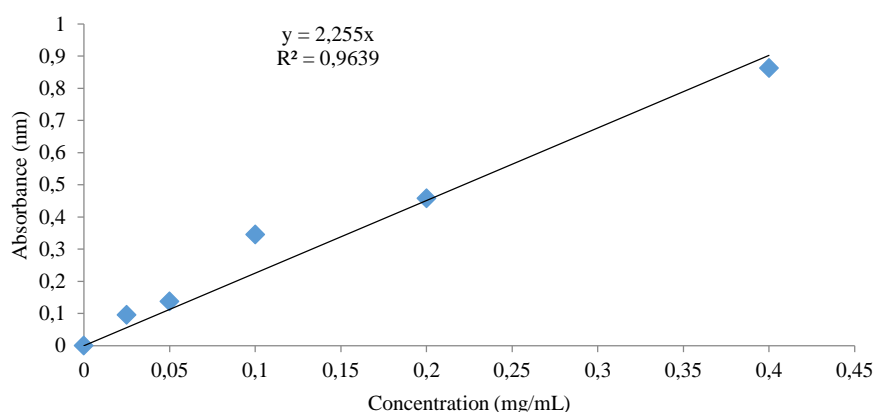


Figure 13: Courbe d'étalonnage pour la détermination de la concentration en phénols de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

II.2.4.2. Test de l'activité DPPH (1,1-diphényl-é-picrilhydrazyl) antiradicalaire

II.2.4.2.1. Principe

La détermination de l'activité antioxydante d'une substance basée sur l'activité DPPH antiradicalaire a pour principe la décroissance de l'absorbance mesurée à 517 nm résultant du changement de couleur initiale (violet) au jaune au fur et à mesure que le radical est piégé par les antioxydants contenus dans la substance à analyser. Ceci se fait par le transfert de l'atome d'hydrogène pour former le DPPH-H stable.

II.2.4.2.2. Mode opératoire

Le test de l'activité DPPH de l'extrait a été réalisé par la méthode décrite par Braca et al. (2001). A partir d'une solution stock d'extrait de concentration 500 µg/mL, cinq solutions de 500 µL chacune ont été préparées dans cinq tubes aux concentrations respectives de 20, 40, 60, 80, et 100 µg/mL. Dans chacun de ces tubes a été ajouté 0,25 mL d'une solution méthanolique de DPPH à 500 µM. L'acide gallique, substance utilisée comme contrôle positif (antiradicalaire standard) a été préparé aux mêmes concentrations que l'extrait. Le solvant utilisé pour la préparation des différentes solutions était le méthanol. Le tube blanc était constitué de 0,5 mL de méthanol, 0,5 mL de carbonate de sodium et 0,25 mL de DPPH. Après 30 minutes d'incubation à l'obscurité et à température ambiante, la densité optique (DO) de chaque tube a été lue au spectrophotomètre de type Genesys 20 à 517 nm contre le blanc.

II.2.4.2.3. Calcul du pourcentage de l'activité antiradicalaire

L'activité antioxydante exprimée en pourcentage de DPPH réduit a été calculée selon la formule suivante (Molyneux, 2004):

Pourcentage d'activité antioxydante = $[1 - (\text{DO Extrait} / \text{DO Contrôle})] \times 100$

II.2.5. Etudes pharmacologiques *in vivo*

II.2.5.1. Procédures générales

II.2.5.1.1. Préparation des animaux et enregistrement de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme

II.2.5.1.1.1. Anesthésie de l'animal

Les animaux ont été anesthésiés par injection intrapéritonéale de l'uréthane (éthyle carbamate) à 15% à la dose de 1,5 g/kg.

II.2.5.1.1.2. Cathétérisme de la veine pénienne

L'animal anesthésié est fixé en décubitus dorsal sur une planche en liège. Le pénis de l'animal est ressorti. Après avoir repéré et mis à nu la veine pénienne, une ligature a été effectuée vers le bout périphérique de la veine et un fil d'attente a été placé vers le bout central. Une incision de la veine pénienne permet d'introduire un cathéter relié à une seringue remplie d'un liquide physiologique (Mc Even) hépariné à 10 % dans la veine. La deuxième ligature est serrée et permet de maintenir le cathéter dans la veine.

II.2.5.1.1.3. Mise à nu et cathétérisme de l'artère carotide

Une incision médiane et longitudinale du muscle sternohyoïdien a été faite et la trachée dégagée en écartant les muscles. Après repérage des glandes thyroïdes, les carotides reconnaissables par leur paroi apolescentes sont situées en profondeur de part et d'autre de la trachée. L'une des carotides a été séparée des fibres nerveuses et dégagée sur environ 2 cm. Une solution de Mc Even héparinée (0,1 mL pour 100 g de poids corporel) a été injectée à l'animal par la veine pénienne afin d'empêcher la coagulation du sang dans l'organisme et dans le cathéter. Une ligature céphalique a été effectuée et un fil d'attente a été placé sous l'artère. Un clamp vasculaire a été placé le plus bas possible vers le cœur en arrière du fil d'attente. Une incision a été réalisée entre la première ligature et le fil d'attente; l'embout libre du cathéter relié au transducteur a été introduit dans la carotide en direction du cœur et maintenue par la deuxième ligature.

II.2.5.1.1.4. Evaluation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme

La pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'électrocardiogramme ont été évalués par la méthode directe qui consiste à enregistrer la pression artérielle grâce à un

cathéter introduit dans la carotide du rat anesthésié (Van Vliet *et al.*, 2000). Le cathéter introduit dans la carotide est relié au transducteur connecté à un enregistreur hémodynamique (Biopac Student Lab) de type MP 35. Le transducteur est un capteur possédant une membrane ultrasensible capable de convertir les signaux électriques et les moindres variations mécaniques de la pression artérielle de l'animal. Le dôme du transducteur est rempli de liquide physiologique (Mc Even hépariné) de même que le cathéter qui est fixé à la carotide du rat. Pour un maximum de sensibilité, ce système est débarrassé de toute bulle d'air. L'enregistreur hémodynamique connecté au transducteur envoie les signaux vers un ordinateur contenant le logiciel «Biopac Student Lab 3,7» qui permet de visualiser les différents tracés enregistrés (Figure 14).

La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont enregistrées après ouverture du robinet qui relie la carotide au transducteur. Lorsque le clamp est enlevé, le sang s'engouffre dans le cathéter et le transducteur transmet les variations de la pression artérielle à l'enregistreur qui convertit les ondes en tracé pouvant être visualisé sur l'écran de l'ordinateur.

Les électrodes placées sous la peau de l'animal suivant la dérivation bipolaire II (D II) d'Einthoven (l'électrode positive (+) sur la patte postérieure gauche, l'électrode négative (-) sur la patte antérieure droite et l'électrode neutre sur la queue de l'animal) permettent l'enregistrement de l'électrocardiogramme.

Une période d'équilibration de 30 minutes est observée après la mise en place des électrodes et du cathéter avant l'enregistrement proprement dit de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme.



Figure 14: Dispositif d'enregistrement des paramètres hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque et électrocardiogramme)

1: transducteur; 2: enregistreur Biopac MP 35; 3: électrode pour ECG; 4: ordinateur

II.2.5.2. Evaluation des effets hypotenseurs de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* en administration intraveineuse

L'extrait aqueux dissout dans une solution de Mc Even a été injecté par voie intraveineuse (iv) aux doses respectives de 10, 20, 30 et 40 mg/kg aux rats normotendus préparés d'après le protocole décrit précédemment. Après administration de chaque dose de l'extrait de plante, les effets ont été observés sur la variation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et des ondes de l'électrocardiogramme pendant une heure. L'extrait de plante était administré à raison de 0,1 mL/100 g de poids corporel. Chaque dose a été évaluée sur un groupe de cinq rats normotendus pesant entre 150 et 180 g.

Dans une seconde série d'expérimentation, les effets de l'injection intraveineuse (iv) de l'extrait aqueux ont été comparés à ceux de l'acétylcholine (10 µg/kg), de l'isoprénaline (10 µg/kg), de l'atropine (1 mg/kg), du propranolol (30 µg/kg), de la yohimbine (0,1 mg/kg) et de l'indométacine (5 mg/kg). Les mécanismes d'action probables de l'extrait ont été déterminés en évaluant les effets de la dose 20 mg/kg d'extrait aqueux chez les rats cinq minutes après administration iv de l'atropine (1 mg/kg), du propranolol (30 µg/kg), de la yohimbine (0,1 mg/kg) ou de l'indométacine (5 mg/kg). Les effets de l'extrait (20 mg/kg) administré par voie iv ont également été évalués chez les rats normotendus traités avec la réserpine (5 mg/kg). La réserpine (5 mg/kg) était initialement administrée par gavage

quotidien aux rats normotendus pendant trois jours et l'effet de l'extrait déterminé le quatrième jour. Chaque test a été réalisé sur un groupe de cinq rats normotendus.

II.2.5.3.1 Evaluation des effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur quelques modèles d'hypertension artérielle secondaires

L'hypertension artérielle secondaire a été induite chez les rats normotendus dans cette étude par l'alcool éthylique ou le DOCA-sel.

II.2.5.3.1. Induction de l'hypertension artérielle par l'alcool éthylique

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les effets de l'extrait de plante sur les atteintes cardiovasculaires et particulièrement l'hypertension artérielle induite par l'alcool éthylique. C'est ainsi que dans l'étude préliminaire il était question de caractériser le modèle d'hypertension artérielle induit chez le rat par l'alcool éthylique. Pour ce faire, des rats normotendus ont été soumis à une consommation chronique d'alcool.

Les rats normotendus (50) pesant entre 100 et 165 g ont été au préalable répartis en deux groupes de 25 rats mâles chacun. Un groupe témoin traité à l'eau distillée (10 mL/kg) et un groupe essai subdivisé en cinq sous-groupes de cinq rats chacun. Les animaux du groupe essai ont reçu par voie orale à l'aide d'une sonde œsophagienne l'alcool éthylique 40° aux doses respectives de 1,5, 3, 4,5, 6 et 9 g/kg/jour. La consommation d'alcool éthylique a été imposée aux rats du groupe essai pendant une période expérimentale de douze semaines pour les animaux recevant la dose de 1,5 g/kg, huit semaines pour ceux recevant la dose de 3 g/kg, six semaines pour les rats recevant l'alcool à la dose de 4,5 g/kg, trois et deux semaines respectivement pour ceux recevant l'alcool aux doses de 6 et 9 g/kg. La dose de 9 g/kg était administrée en deux doses quotidiennes de 4,5 g/kg (une dose le matin et une dose le soir). Le poids corporel des animaux des différents groupes était évalué deux fois par semaine. Au terme de chaque période expérimentale, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'électrocardiogramme des rats traités à l'alcool ont été déterminés à l'aide de l'enregistreur hémodynamique «Biopac Student Lab» et comparés aux paramètres hémodynamiques des animaux du groupe témoin. Après enregistrement des paramètres hémodynamiques des rats témoins et traités à l'alcool, les rats ont été sacrifiés par section des carotides. Le sang artérioveineux a été collecté, laissé au repos pendant 30 minutes puis centrifugé à 3600 trs/min pendant 15 minutes. Le sérum collecté a été conservé à une température de -20 °C pour le dosage de quelques paramètres sériques notamment le cholestérol total, les triglycérides, le HDL-cholestérol et la créatinine. La phosphatase alcaline et la γ -glutamyltranspeptidase sérique ont été déterminées immédiatement après obtention du sérum.

Le cœur, l'aorte, le foie et les reins ont été prélevés pour l'évaluation de quelques paramètres tissulaires du stress oxydant (catalase, SOD, GSH et MDA et nitrites).

II.2.5.3.2. Evaluation des effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur l'hypertension artérielle induite chez le rat par la consommation chronique de l'alcool éthylique 40°

A la suite du screening préliminaire, notre choix s'est porté sur le groupe de rats traités à l'alcool éthylique (6 g/kg) pour l'évaluation des effets de l'extrait sur ce modèle d'hypertension artérielle secondaire.

II.2.5.3.2.1. Evaluation des effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

Les rats normotendus (25) âgés de dix à douze semaines et pesant entre 160 et 170 g ont été répartis en cinq groupes de cinq rats mâles chacun. Les rats du groupe 1 ont reçu de l'eau distillée (10 mL/kg). Les rats du groupe 2 ont reçu de l'alcool éthylique 40° (6 g/kg) et ceux des groupes 3 et 4 ont reçu en plus de l'alcool éthylique 40° (6 g/kg), l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* respectivement aux doses de 150 et de 300 mg/kg. Les rats du groupe 5 ont reçu en plus de l'alcool éthylique 40° (6 g/kg), le captopril (20 mg/kg). Les différentes substances ont été administrées par gavage en dose quotidienne unique pendant trois semaines. Durant toute la période d'expérimentation, le poids corporel des animaux était évalué deux fois par semaine. A la fin de l'expérimentation, les paramètres hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque et électrocardiogramme) et biochimiques ont été déterminés comme indiqué lors de l'induction de l'hypertension artérielle.

II.2.5.3.2.2. Evaluation des effets curatifs de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

Pour évaluer les effets curatifs de l'extrait aqueux, nous avons utilisés 5 rats normotendus (groupe témoin neutre) et 40 rats rendus hypertendus par ingestion en dose unique quotidienne de l'alcool éthylique pendant 3 semaines. Cette étude a été menée suivant deux approches expérimentales.

Dans la première approche, 20 rats hypertendus ont été répartis en quatre groupes de cinq rats chacun et traités pendant trois semaines. Les animaux témoins hypertendus ont reçu l'eau distillée (10 mL/kg) ou le captopril (20 mg/kg). Les rats hypertendus des lots tests ont reçu l'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg.

Dans la seconde série, les rats rendus hypertendus par l'alcool éthylique ont été également répartis en quatre groupes et traités pendant trois semaines. Les rats témoins hypertendus ont reçu en dose unique quotidienne l'alcool éthylique (6 g/kg) et l'eau distillée (10 mL/kg) ou l'alcool éthylique (6 g/kg) et le captopril (20 mg/kg). Les rats des groupes essais recevaient pendant la même période expérimentale en plus de l'alcool éthylique (6 g/kg), l'extrait aqueux aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg.

Dans cette étude curative, les animaux du groupe témoin neutre ont reçu quotidiennement de l'eau distillée (10 mL/kg). Durant la période expérimentale, le poids corporel des animaux a été évalué deux fois par semaine. A la fin de l'expérimentation, les paramètres hémodynamiques (pression artérielle et fréquence cardiaque) ont été déterminés à l'aide de l'enregistreur hémodynamique «Biopac Student Lab» et les paramètres biochimiques sériques et tissulaires par la méthode colorimétrique. Une partie du foie et du rein des animaux a été conservée dans du formol (10 %) pour la réalisation des coupes histologiques.

II.2.5.4 Evaluation des effets préventifs de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur l'hypertension artérielle induite par le DOCA-Sel

Les effets préventifs de l'extrait ont été évalués d'après le protocole modifié décrit par Kh et al. (2000). Une solution de DOCA (15 mg/mL) a été préparée en utilisant l'huile d'olive comme solvant. Les rats normotendus âgés de douze à quatorze semaines et pesant entre 170 et 200 g au début de l'expérimentation ont été répartis en cinq groupes de cinq rats chacun. Les rats du groupe témoin neutre ont reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg/jour) et par voie sous-cutanée l'huile d'olive (1 mL/kg deux fois par semaine). Les rats du groupe témoin négatif ont reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg/jour) et par voie sous-cutanée l'acétate de déoxycorticostérone (DOCA) à la dose de 15 mg/kg deux fois par semaines. Les rats du groupe témoin positif ont reçu par voie orale une solution de captopril (20 mg/kg) et par voie sous-cutanée du DOCA (15 mg/kg). Les animaux des deux autres groupes ont reçu par gavage l'extrait aqueux respectivement aux doses de 150 et de 300 mg/kg et par voie sous-cutanée la solution de DOCA (15 mg/mL). Les animaux soumis au DOCA avaient comme eau de boisson une solution de NaCl (1 %) et ceux du groupe témoin neutre de l'eau de robinet. Les animaux des différents groupes ont été traités pendant 6 semaines. Pendant la période expérimentale, le poids corporel des animaux des différents groupes était mesuré deux fois par semaine. A la fin de l'expérimentation, quelques paramètres hémodynamiques et biochimiques ont été déterminés comme décrit

précédemment. Dans cette étude, les effets de l'extrait de plante ont également été évalués sur le taux sérique des ions Na^+ et K^+ .

II.2.6. Evaluation des effets de l'extrait sur la réactivité de l'aorte thoracique

II.2.6.1. Dispositif d'enregistrement

La réactivité vasculaire a été évaluée grâce à un ensemble BIOPAC MP 35 constitué:

- *d'un transducteur isométrique* qui convertit l'activité mécanique des vaisseaux en ondes électriques enregistrables;
- *d'une unité centrale (BIOPAC MP 35)* connectée au transducteur qui envoie les signaux vers un ordinateur afin de visualiser les différents tracés;
- *d'une chambre à organes isolés* constituée d'une cuve de 20 mL placée dans un bain thermostaté maintenu à 37°C et continuellement oxygéné. Ce dispositif présente une entrée de liquide physiologique (solution de krebs) et une sortie permettant de renouveler la solution à l'intérieur de la cuve.

II.2.6.2. Préparation et montage des anneaux d'organes

Les expériences ont été réalisées sur des anneaux d'aorte de rats mâles de souche *Wistar*, âgés de 12 semaines au moins et pesant 200 à 250 g. Après anesthésie du rat à l'uréthane (15 mg/kg, i.p), l'aorte thoracique a été dégagée des tissus environnants, prélevée et plongée dans une solution de Krebs (118,5 mM de NaCl, 4,74 mM de KCl, 2,5 mM de CaCl_2 , 1,18 mM de MgSO_4 , 1,18 mM de KH_2PO_4 , 24,9 mM NaHCO_3 et de 10,0 mM de glucose; pH 7,4). L'aorte débarrassée des tissus adipeux et conjonctif a été coupée en anneaux de 2-3 mm environ. Les anneaux obtenus ont été suspendus dans la cuve à organes isolés contenant la solution de Krebs continuellement aérée (O_2 : 95 %, CO_2 : 5 %). La préparation a été étirée de 0,5 g toutes les 15 minutes jusqu'à une tension finale de 2 g après une période d'équilibration de 60 minutes. Pendant cette période, la solution physiologique a été renouvelée toutes les 15 minutes. Après la période d'équilibration, la présence de l'endothélium fonctionnel a été vérifiée par la capacité de l'acétylcholine (Ach, 10^{-6} M) à produire une relaxation de plus de 90 % sur des anneaux précontractés à la phényléphrine (PE, 10^{-6} M). Sur certains anneaux, l'endothélium a été enlevé mécaniquement et dans ce cas, l'absence de l'endothélium a été déterminée par une relaxation à l'acétylcholine inférieure à 10 % (Tom et al., 2010).

II.2.6.3. Effets de l'extrait sur la contraction de l'aorte induite par la phényléphrine

L'objectif de ce test était d'évaluer les effets vasorelaxants de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*. A cet effet, les anneaux intacts ou dénudés ont été contractés par la phényléphrine (PE, 10^{-6} M). Une fois le plateau de contraction atteint, les effets des concentrations cumulées de l'extrait aqueux de *J. macrantha* (10^{-3} , $3 \cdot 10^{-3}$, 10^{-2} , $3 \cdot 10^{-2}$, 10^{-1} , $3 \cdot 10^{-1}$ et 1 mg/mL) ont été évalués toutes les 15 minutes. Au terme de l'expérimentation, le pourcentage de relaxation a été calculé suivant la formule:

$$\text{Pourcentage de relaxation } \% = 100 \times \frac{\text{TPE} - \text{Text}}{\text{TPE} - \text{T0}}$$

Avec, **TPE** = Tension induite par la phényléphrine, **Text**: tension en présence de l'extrait, **T0**: tension de base.

II.2.7. Evaluation de la toxicité de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

II.2.7.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* a été évaluée sur 30 souris blanches (15 mâles et 15 femelles). Ces animaux ont été répartis en 3 groupes de 10 souris (5 par sexe). A la veille de la manipulation, les animaux ont été mis à jeûne pendant 12 heures. Après la pesée, les souris ont reçu de l'eau distillée (10 mL/kg) pour le groupe témoin et l'extrait aqueux aux doses respectives de 2,5 et de 5 g/kg pour les deux autres groupes. Après l'administration des différentes substances, les animaux ont été privés d'eau et de nourriture, pendant 2 heures. Durant cette période, le comportement (locomotion, sensibilité au toucher, et agressivité) des animaux traités à l'extrait par rapport aux animaux témoins a été observé. Après 2 heures d'observation, les animaux ont reçu de l'eau et de la nourriture. Le comportement, l'évolution pondérale ainsi que les consommations alimentaire et hydrique de chaque animal ont été évalués tous les deux jours pendant une semaine après administration d'une dose unique de l'extrait de plante.

II.2.7.2. Toxicité subchronique

Soixante-quatre souris blanches des deux sexes ont été utilisées dans cette expérimentation. Ces souris ont été réparties en quatre groupes de 16 animaux (8 femelles et 8 mâles) dont un groupe témoin et 3 groupes essais (OMS, 1992). Le groupe témoin a reçu de l'eau distillée à la dose de 10 mL/kg de poids corporel et les groupes essais ont reçu l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* aux doses respectives de 150, 300 et 600 mg/kg de poids corporel. Les différents produits ont été administrés quotidiennement par voie orale

à l'aide d'une sonde œsophagienne pendant six semaines. Durant toute la période expérimentale, le poids corporel ainsi que les consommations alimentaire et hydrique ont été évalués deux fois par semaine. A la fin de cette période, 10 animaux sur les 16 de chaque groupe ont été sacrifiés et autopsiés. Les échantillons de sang artérioveineux des animaux sacrifiés ont été recueillis dans deux types de tubes; d'une part des tubes contenant un anticoagulant (EDTA), pour les analyses hématologiques et d'autre part des tubes sans anticoagulant. Le sang recueilli dans ces derniers tubes a été laissé au repos pour sédimentation à température ambiante pendant 15 minutes puis centrifugé à 3600 tours par minute pendant 15 minutes. Le sérum recueilli a été conservé à -20°C pour l'analyse de certains paramètres biochimiques (ALAT, ASAT, créatinine, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et triglycérides). Le sang contenu dans des tubes avec anticoagulant a servi à l'évaluation des effets de l'extrait sur certains paramètres hématologiques (globules blancs, globules rouges, hématocrite, hémoglobine, volume corpusculaire moyen et concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine). L'analyse des différents paramètres hématologiques a été effectuée au laboratoire de l'hôpital du jour à l'hôpital central de Yaoundé en utilisant l'appareil: "Ham screen 18 Haematology Analyzer".

Le foie, les reins et les poumons des animaux sacrifiés ont été prélevés et pesés. Les animaux restants (6 par groupes) ont été laissés sans traitement pendant 2 semaines avant d'être sacrifiés. Après sacrifice, les mêmes analyses hématologiques et biochimiques ont également été effectuées chez ces animaux, ceci dans le but d'étudier la persistance ou la disparition des effets néfastes provoqués par la prise de l'extrait de plante.

II.2.8. Analyses biochimiques

II.2.8.1. Préparation des homogénats d'organes

Les organes (aorte, cœur, foie et rein) prélevés après sacrifice des animaux ont été pesés et 0,20 g de chaque organe a été transféré dans une éprouvette graduée dans laquelle 1 mL de Tris-HCl 50 mM a été ajouté pour le foie et le rein ou 1 mL et 0,5 mL de Mc Even respectivement pour le cœur et l'aorte. Après broyage dans un mortier sur un bac de glace, les homogénats (20 % et 10 %) obtenus ont été centrifugés à 3600 tours par minute pendant 20 minutes. Le surnageant recueilli a été aliquoté et conservé au congélateur à -20 °C pour le dosage de certains paramètres biochimiques.

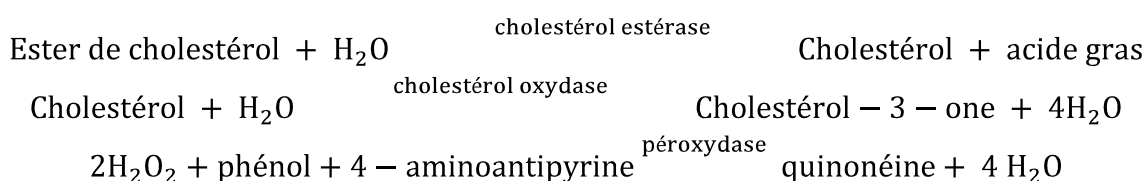
II.2.8.2. Evaluation des paramètres biochimiques sériques

II.2.8.2.1. Evaluation des paramètres du profil lipidique

II.2.8.2.1.1. Dosage du cholestérol total

a- Principe

Sous l'action de la cholestérol-estérase, le cholestérol estérifié est transformé en cholestérol et en acide gras. L'oxydation du cholestérol en présence de cholestérol-oxydase produit le cholestérol-3-one et du peroxyde d'hydrogène. La quinonéimine qui sert d'indicateur se forme par action de peroxyde d'hydrogène, de 4-aminoantipyrine et de phénol sous l'action catalytique de la peroxydase.



b-Mode opératoire

Le dosage du cholestérol total a été réalisé à l'aide du kit Fortress, UK. Pour ce faire, les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau IV.

Tableau IV: Protocole de dosage du cholestérol total

	Blanc réactif	Echantillon/standard
Echantillon/standard	-	10 µL
Eau distillée	10 µL	-
Réactif de travail	1000 µL	1000 µL

Les tubes ont été agités à l'aide du vortex, puis incubés à 25°C pendant 10 minutes. Les densités optiques ont été lues au spectrophotomètre (de type Genesys 20) contre le blanc réactif à 546 nm.

La concentration du cholestérol dans les différents tubes a été calculée par la formule suivante:

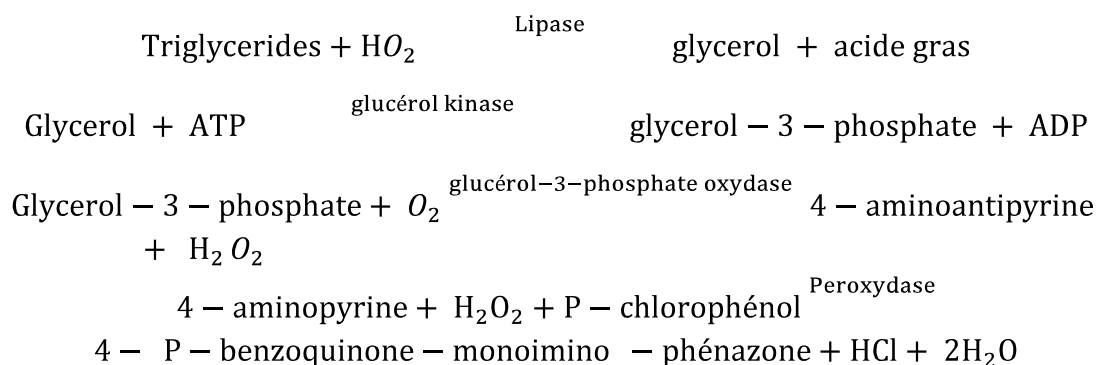
$$\text{Cholestérol} \frac{\text{mg}}{\text{dL}} = \frac{\text{Absorbance échantillon}}{\text{Absorbance standard}} \times \text{standard}$$

La concentration standard de cholestérol total était de 200 mg/dL.

II.2.8.2.1.2. Dosage des triglycérides

a- Principe

Sous l'action des lipases, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol. Le glycérol sera ensuite transformé en peroxyde d'hydrogène sous l'action successive de la glycérol kinase et de la glycerol-3-phosphate oxydase. La quinonéimine qui sert d'indicateur se forme à partir de peroxyde d'hydrogène, 4-aminoantipyrine et 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase.



b- Mode opératoire

Le dosage des triglycérides a été réalisé à l'aide du kit Fortress, UK. Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau V.

Tableau V: Protocole de dosage des triglycérides

	Blanc réactif	Echantillon/standard
Echantillon/standard	-	10µL
Eau distillée	10µL	-
Réactif de travail	1000µL	1000µL

Les tubes ont été agités à l'aide du vortex, puis incubés à 25°C pendant 10 minutes. Les densités optiques des différents tubes ont été lues au spectrophotomètre (de type Genesys 20) contre le blanc réactif à 546 nm.

La concentration des triglycérides a été calculée par la formule suivante:

$$\text{Triglycérides (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbance échantillon}}{\text{Absorbance standard}} \times \text{standard}$$

La concentration standard des triglycérides était de 200 mg/dL.

II.2.8.2.1.3 Dosage de HDL-cholestérol

a- Principe

En présence d'ions Mg^{2+} , les LDL, VLDL et chylomicrons sont précipités quantitativement par addition d'acide phosphotungstique.

b- Mode opératoire

Le dosage du cholestérol HDL s'est déroulé en deux étapes: une phase de précipitation et une phase de dosage. Pour la précipitation, 500 μ L de sérum a été additionné à 50 μ L de précipitant. L'ensemble a été laissé au repos pendant 10 minutes à température ambiante, puis centrifugé pendant 15 minutes à 3500 tours/minute. Le HDL-cholestérol obtenu dans le surnageant après centrifugation a été ensuite dosé suivant le même protocole que celui du cholestérol total.

Le cholestérol LDL a été déterminé par calcul d'après la formule de Friedewald *et al.* (1972).

$$\text{LDL - cholestérol} = \text{cholestérol total} - [\text{HDL - cholestérol}] - \frac{[\text{triglycerides}]}{5}$$

L'index athérogène a été calculé en utilisant la formule suivante (Takasaki, 2005):

$$\text{Index athérogène} = \frac{\text{cholestérol total} - [\text{HDL - cholestérol}]}{[\text{HDL - cholestérol}]}$$

II.2.8.2.2 Evaluation de quelques paramètres des fonctions rénale et hépatique

II.2.8.2.2.1 Dosage de la créatinine sérique

a- Principe

La créatinine en milieu alcalin, réagit avec le picrate pour former un complexe jaune orangé. La formation de ce complexe est directement proportionnelle à la concentration de la créatinine dans le milieu réactionnel.

b- Réactifs

Le dosage de la créatinine sérique a été fait à l'aide du kit de créatinine (Fortress diagnostics). Tous les réactifs ont été fournis prêts à l'emploi et conservés à 4°C avant le dosage. Le kit de dosage de la créatinine contient:

- la créatinine standard 177 μ mol/L, soit 2 mg/dL;
- l'acide picrique 35 mmol/L;
- la soude (NaOH) 0,32 mmol/L.

Le réactif de travail a été préparé en fonction du nombre d'échantillons en mélangeant à volume égal l'acide picrique et la soude. La solution de travail ainsi préparée est stable pendant 3 jours à température ambiante.

c- Protocole de dosage

Les différents tubes ont été complétés comme indiqué dans le tableau VI.

Tableau VI: Protocole de dosage de la créatinine

	Echantillon/Standard
Echantillon/standard	100 µL
Réactif de travail	1000 µL

Chaque tube a été homogénéisé et la densité optique lue après 30 secondes puis exactement après 120 secondes au spectrophotomètre (de type Genesys 20) à 492 nm.

La concentration de la créatinine (mg/mL) est obtenue par la formule suivante:

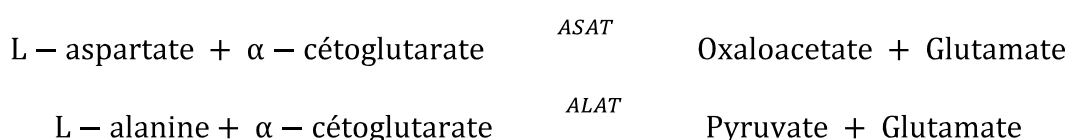
$$[\text{Créatinine}] = \Delta\text{DO échantillon} \times [\text{Standard}] / \Delta\text{DO Standard}$$

[Créatinine] = concentration de la créatinine (mg/dL), Standard : concentration du standard = 177 µmol/L, soit 2 mg/dL, ΔDO = variation de la densité optique

II.2.8.2.2.2. Dosage des transaminases sériques

a- Principe

Les transaminases Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Alanine Aminotransférase (ALAT) catalysent respectivement les réactions suivantes:



L'ALAT et l'ASAT catalysent le transfert du groupement aminé respectivement de l'alanine sur l'α-cétooglutarate pour former le pyruvate et le glutamate, et de l'aspartate vers l'α-cétooglutarate pour former l'oxaloacétate et le glutamate. Le pyruvate ou l'oxaloacétate formé réagit avec le 2,4-dinitrophenylhydrazil (DNPH) pour donner le complexe pyruvate hydrazone ou oxaloacétate hydrazone marron. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de pyruvate ou de l'oxaloacétate dans le milieu, c'est-à-dire relative à l'activité de l'ALAT et de l'ASAT.

b- Mode opératoire

La détermination de l'activité des transaminases a été réalisée en utilisant le kit Fortress, UK. Le dosage de l'ALAT et de l'ASAT dans les différents échantillons a respectivement été effectué en remplissant les tubes suivant le protocole décrit dans le tableau VII. La soude 4 mol/L fournie dans le kit a été diluée en mélangeant 1 mL de cette solution avec 4 mL d'eau distillée. La solution de soude ainsi obtenue (0,8 mol/L) a été utilisée pour arrêter la réaction.

Tableau VII: Protocole de dosage de l'ASAT et de l'ALAT

	Blanc	Echantillon
Echantillon	-	100 µL
Tampon (ASAT ou ALAT)	500 µL	500 µL
Eau distillée	100 µL	-
Les tubes blancs et échantillons ont été bien homogénéisés et incubés pendant 30 minutes dans un bain-marie à 37 °C		
Réactif Dye (ASAT ou ALAT)	500 µL	500 µL
Une fois le réactif introduit, les différents tubes ont été homogénéisés et incubés pendant 20 minutes à température ambiante		
NaOH dilué	5000 µL	5000 µL
Les tubes ont été homogénéisés et l'absorbance a été lue au spectrophotomètre (de type Genesys 20) contre le blanc réactif à 500 nm après 5 minutes		

Les courbes d'étalonnage (Figure 15) pour déterminer l'activité de l'ASAT et celle de l'ALAT ont été obtenues en remplissant les tubes par des réactifs dans l'ordre indiqué dans le tableau VIII.

Tableau VIII: Technique de réalisation des courbes d'étalonnage pour le dosage de l'ASAT et de l'ALAT

Numéro des tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unité ASAT (en U/L de sérum)	0	6	11	16	20	25	31	37	44	52
Unité ALAT (en U/L de sérum)	0	9	16	23	29	36	46	63	73	87

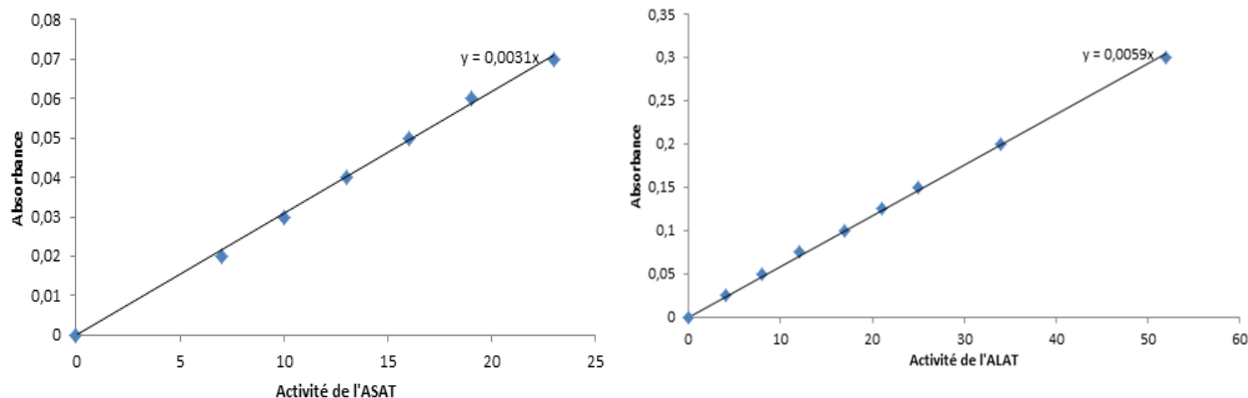


Figure 15: Courbes d'étalonnages de l'ASAT et de l'ALAT

Les activités de l'ASAT et de l'ALAT ont été déterminées à partir de l'équation de droite $y = 0,0031x$ pour l'ASAT et $y = 0,0059x$ pour l'ALAT où y représente l'absorbance de l'échantillon et x l'activité pour l'échantillon correspondant à déterminer.

II.2.8.2.2.3. Dosage de la phosphatase alcaline

a- Principe

La phosphatase alcaline (ALP) réagit avec la p-nitrophényl phosphate pour former la p-nitrophénol, le taux de formation est directement proportionnel au niveau de la phosphatase alcaline.

b- Réactifs

Tous les réactifs (kit Fortress diagnostics) ont été fournis prêts à l'emploi et conservés à 4°C avant le dosage. Le kit contient:

- le tampon (R1):
 Tampon AMP (pH 10,7) 1 mol/L
- le substrat (R2):
 p-nitrophényl phosphate > 10 mmol/L
- le magnésium Mg^{2+} (R3):
 Magnésium acétate 2,2 mmol/L
 Azide de sodium

Le réactif de travail a été préparé en ajoutant respectivement 20 mL de tampon et 200 μ L de Mg^{2+} au substrat. Le réactif de travail ainsi préparé est stable pendant 24 h à température ambiante à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 et 8°C.

c- Protocole de dosage

Le dosage de l'ALP a été fait en complétant les différents tubes comme indiqué dans le tableau IX.

Tableau IX: Protocole de dosage de la phosphatase alcaline

	Tube à essai
Echantillon	20 µL
Réactif de travail	1000 µL

Chaque tube a été agité et sa densité optique lue immédiatement, puis après exactement 1, 2 et 3 minutes contre l'air à 405 nm.

La concentration de l'ALP (U/L) est obtenue par la formule suivante:

$$[\text{ALP}] (\text{U/L}) = \Delta\text{DO échantillon/minute} \times 2742$$

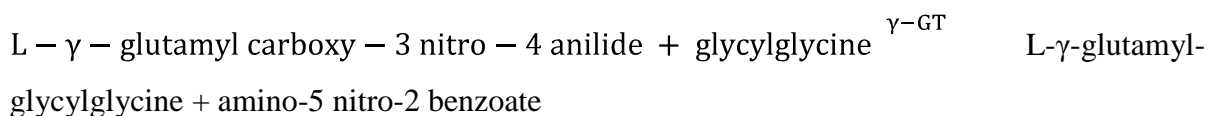
[ALP] = concentration de l'ALP

ΔDO = variation de la densité optique des échantillons

II.2.8.2.2.4. Dosage de la gamma-glutamyl transférase

a- Principe

La γ -glutamyl-transférase (γ -GT) catalyse le transfert du groupe γ -glutamyl-p-nitroanilide à l'accepteur glycyglycine, selon la réaction suivante:



b- Réactifs

Tous les réactifs ont été fournis prêts à l'emploi et conservés à 4°C avant le dosage. Ce dosage a été fait à l'aide du kit Chronolab AG Switzerland. Ce kit contient:

- le tampon (R1):

Tampon TRIS pH 8,6 100 mmol/L

- le substrat (R2):

Glycyglycine 100 mmol/L

L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide 3 mmol/L

c- Protocole de dosage

Le dosage de la γ -glutamyl-transférase a été fait en complétant les différents tubes comme indiqué dans le tableau X.

Tableau X: Protocole de dosage de la γ -glutamyl-transférase

	Tube à essai
Echantillon	100 μ L
Réactif de travail	1000 μ L

Chaque tube a été agité, incubé pendant une minute à température ambiante et sa densité optique lue immédiatement, puis après exactement 1, 2 et 3 minutes contre l'air à 405 nm.

La concentration de la γ -GT (U/L) est obtenue par la formule suivante:

$$[\gamma - GT] \text{ (U/L)} = \Delta\text{DO échantillon/minute} \times 1190$$

$[\gamma\text{-GT}]$ = concentration de la γ -GT

ΔDO = variation de la densité optique des échantillons

II.2.8.2.2.5. Dosage des ions sodium

a- Principe

Le sodium est précipité avec l'acétate de Mg-uranyle; les ions uranyles restant en suspension forment un complexe coloré en brun jaune avec de l'acide thioglycolique. La différence entre le blanc réactif (sans précipitation de sodium) et l'échantillon est proportionnelle à la concentration de sodium.

b- Réactifs

Tous les réactifs ont été fournis prêts à l'emploi et conservés à température ambiante à l'abri de la lumière. Ces réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée. Le kit de dosage (kit Human) du sodium contient:

- la solution de précipitation: acétate d'uranyle (19 mmol/L);
- le réactif de coloration: ammonium thioglycolate (550 mmol/L);
- l'étalon sodium: (150 mmol/L).

c- Protocole de dosage

Le dosage du sodium sérique a été fait en remplissant les tubes comme présenté dans le tableau XI.

Tableau XI: Protocole de dosage du sodium

	Blanc réactif	Echantillon
Echantillon/Etalon	-	50 µL
Précipitant	-	3000 µL
Les tubes ont été bougés, homogénéisés et laissés au repos pendant 5 minutes. Chaque tube a été ensuite agité vigoureusement pendant 30 secondes et laissés au repos pendant 30 minutes avant d'être centrifugés à 3200 tr/min pendant 5 minutes.		
Précipitant	50 µL	-
Surnageant	-	50 µL
Réactif de coloration	3000 µL	3000 µL
Les tubes ont été bien mélangés, laissés au repos pendant 5 minutes et l'absorbance a été lue au spectrophotomètre contre le blanc réactif à 410 nm		

La concentration de sodium (mmol/L) a été calculée comme suit:

$$\text{sodium} = 150 \times (\Delta\text{DO BR} - \Delta\text{DO échantillon}) / (\Delta\text{DO BR} - \Delta\text{DO étalon})$$

Avec ΔDO : variation de la densité optique, BR: blanc réactif.

II.2.8.2.2.6. Dosage des ions potassium

a- Principe

Dans un milieu alcalin sans protéines, les ions potassium réagissent avec le tétraphénylboron de sodium pour former un précipité finement dispersé de tétraphénylboron de potassium. La turbidité produite est proportionnelle à la concentration de potassium.

b- Réactifs

Les réactifs ont été fournis prêts à l'emploi et conservés à température ambiante. Le réactif de travail est stable 30 jours à une température comprise entre 15 et 25°C. Le kit Human du dosage du potassium contient:

- le précipitant: acide trichloroacétique (0,3 mol/L)
- le réactif TPB-Na: tétraphénylboron de sodium (0,2 mol/L)
- l'hydroxyde de sodium (2 mol/L)
- l'étalon potassium (5 mmol/L)

c- Protocole de dosage

Le dosage des ions potassium a été réalisé en remplissant les tubes comme l'indique le tableau XII. Le dosage se fait en deux étapes à l'aide du kit Human: une précipitation et le dosage proprement dit.

Tableau XII: Protocole de dosage des ions potassium

Echantillon	100 µL
Précipitant	1000 µL
Les tubes ont été homogénéisés au vortex et centrifugés pendant 10 minutes à 3000 tr/min	
Réactif de travail	2000 µL
Surnageant/étalon	200 µL

Après introduction de 200 µL de surnageant (échantillon) ou du standard dans le réactif de travail, chaque tube était homogénéisé et incubé pendant cinq minutes à température ambiante. L'absorbance était lue à 578 nm contre le blanc réactif.

La concentration de potassium (mmol/L) a été déterminée suivant la formule:

$$\text{Potassium (mmol/L)} = \frac{\text{Absorbance échantillon}}{\text{Absorbance standard}} \times 5$$

II.2.8.3. Evaluation de quelques paramètres tissulaires du stress oxydant

II.2.8.3.1. Dosage des protéines totales

a- Principe

En milieu basique, le tartrate de sodium et de potassium forme avec les ions cuivriques un complexe soluble. L'addition d'une protéine déplace le cuivre complexé avec le tartrate pour former un complexe cuivro-protéique de couleur violette. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de protéines présente dans la solution à doser.

b- Protocole de dosage

Les protéines tissulaires ont été dosées par la méthode de Gornal et al. (1949). Le dosage a été effectué suivant le protocole indiqué dans le tableau XIII. En bref, dans les tubes échantillon, a été introduit 50 µL d'homogénat (20 % ou 10 %). Dans le tube témoin, l'homogénat a été remplacé par l'eau distillée. Après introduction des différents réactifs (SAB, Biuret) dans les tubes, l'ensemble a été homogénéisé au vortex et incubé pendant 5 minutes à température ambiante. L'absorbance a été lue à 540 nm à l'aide d'un

spectrophotomètre type GENESYS 20 contre le témoin. La concentration des protéines dans les tubes tests a été déterminée en se servant de la courbe d'étalonnage (Figure 16).

Tableau XIII: Mode opératoire du dosage des protéines

N° tube	0	1	2	3	4	5	6	X1.....Xn	
Blanc		Étalons						échantillons	
SAB (mg/mL)	0	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	0	0
Eau distillée (mL)	3	2,75	2,5	2,25	2	1,75	1,5	2,95	2,95
Réactif de Biuret (mL)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Echantillon (µL)	0	0	0	0	0	0	0	50	50
Quantité de protéines (mg)	0	1,25	2,5	3,75	5	6,25	7,25	?	?

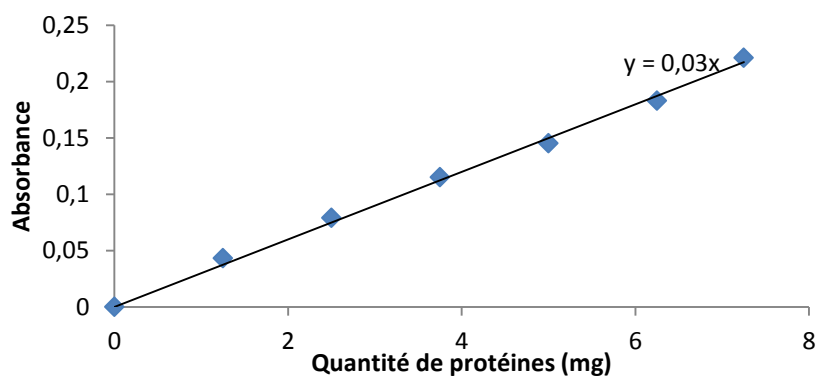


Figure 16: Courbe d'étalonnage des protéines

La quantité de protéines a été déterminée à partir de l'équation de droite: $y = 0,03x$ avec $y =$ l'absorbance de l'échantillon et $x =$ la quantité de protéines à déterminer pour l'échantillon correspondant.

II.2.8.3.2 Dosage de la catalase

a- Principe

Le peroxyde d'hydrogène est rompu en présence de la catalase. Ce peroxyde détruit se lie au dichromate de potassium pour former un précipité bleu vert d'acide perchlorique instable qui va être ensuite décomposé par la chaleur et former un complexe vert.

b- Protocole de dosage

Le dosage de la catalase dans le présent travail a été réalisé suivant la méthode décrite par Sinha (1972). A une solution aqueuse de dichromate de potassium 5 % a été ajouté lentement 150 mL d'acide acétique glacial (solution corrosive et toxique). Les différents réactifs ont été mélangés comme l'indique le tableau XIV afin d'établir la courbe d'étalonnage (Figure 17).

Tableau XIV: Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase

N° tubes	1	2	3	4	5
Volume de H ₂ O ₂ (µL) (50mM)	0	20	40	80	160
Solution de dichromate/acide acétique (mL)	2	2	2	2	2
Après formation du précipité bleu, les tubes ont été chauffés jusqu'à ébullition dans un bain-marie à 100°C pendant 10 minutes (apparition de la couleur verte de l'acétate chromique). Ils ont été ensuite refroidis à température ambiante.					
Eau distillée (µL)	1000	1000	1000	1000	1000
Après avoir ajouté de l'eau distillée, l'absorbance des tubes a été lue à 570 nm.					

Pour le dosage de la catalase tissulaire, il a été introduit dans chaque tube à essai 50 µL de l'homogénat et 750 µL de tampon phosphate (0,1 M; pH 7,5). Le chronomètre a été déclenché après ajout de 200 µL de peroxyde d'hydrogène (50 mM). Après une minute, la réaction a été arrêtée par ajout de 2 mL de solution de dichromate/acide acétique. Dans le tube témoin a été introduit 50 µL de l'homogénat et 800 µL de tampon phosphate (0,1M, pH 7,5) et l'ensemble a été chauffé à 100 °C pendant 10 minutes. Après refroidissement, la densité optique a été lue au spectrophotomètre (de type GENESYS 20) à 570 nm. Pour chaque tube, la quantité de peroxyde d'hydrogène restant dans la solution après ajout de l'acide a été évaluée en utilisant la courbe d'étalonnage. L'activité spécifique de la catalase est exprimée en µM de H₂O₂/min/mg de protéines.

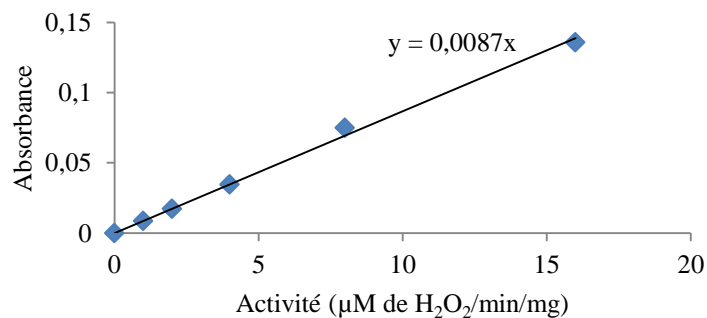


Figure 17: Courbe d'étalonnage pour la détermination de l'activité de la catalase

L'activité de la catalase a été déterminée à partir de l'équation de droite $y = 0,0087x$ où y représente l'absorbance de l'échantillon et x l'activité pour l'échantillon correspondant à déterminer.

II.2.8.3.3. Dosage du glutathion réduit tissulaire

a- Principe

L'acide sulfosalicylique réagit avec le glutathion pour former un complexe coloré jaune qui absorbe à 412 nm.

b- Mode opératoire

La méthode décrite par Ellman (1959) a été utilisée pour la détermination du taux de glutathion réduit (GSH) dans les tissus investigués. Dans chaque tube à essai a été introduit 0,02 mL de l'homogénat d'organe et 3 mL de réactif d'Ellman. Après agitation au vortex, on laisse se développer la coloration pendant 60 minutes à température ambiante. Dans le tube contrôle a été introduit 0,02 mL de tampon Tris-HCl 50 mM, KCl 150 mM, pH 7,4 et 3 mL de réactif d'Ellman. L'absorbance de chaque tube a été ensuite lue au spectrophotomètre à 412 nm, contre le blanc.

La concentration en glutathion réduit a été calculée à l'aide de la formule:

Absorbance = $\epsilon \cdot C \cdot L$, avec ϵ = coefficient d'extinction molaire (13600 mole/cm), **C**= concentration (mol/L) et **L**= trajet optique (1 cm).

II.2.8.3.4. Dosage de la superoxyde dismutase

a- Principe

La présence de la superoxyde dismutase (SOD) dans l'échantillon inhibe l'oxydation de l'adrénaline en adreno-chrome. L'augmentation de l'absorbance qui est proportionnelle à l'activité de la SOD est notée entre 20 et 80 secondes à 480 nm.

b- Mode opératoire

La méthode décrite par Misra et Fridovich en 1972 a été utilisée pour la détermination de l'activité de la superoxyde dismutase dans cette étude. L'homogénat (134 µL) a été introduit dans la cuve à spectrophotométrie pour les essais et 1666 µL de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2) dans la cuve témoin. Après avoir calibré le spectrophotomètre (type GENESYS 20), la réaction est déclenchée en ajoutant 200 µL d'adrénaline (0,3 mM) dans chaque tube. Le mélange a été homogénéisé par inversion rapide de la cuve. La densité optique à 480 nm a été notée après 20 et 80 secondes. L'activité spécifique de la SOD a été exprimée en unité de SOD/mg de protéines.

Une unité de l'activité la SOD correspond à la quantité de SOD nécessaire pour causer une inhibition de 50 % de l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome pendant une minute. La détermination de l'activité de la SOD s'est faite en utilisant les relations suivantes:

- variation de la DO: $\Delta DO (\text{min}) = DO 20s - DO 80s$
- % inhibition = $100 - (\Delta DO \text{ essai} \times 100 / \Delta DO \text{ blanc})$
- 50 % d'inhibition correspond à une unité
- X % d'inhibition correspond à n unités de SOD

L'activité spécifique de la SOD (unité de SOD/mg de protéine) = (nombre d'unités de SOD/mL/mg de protéine x facteur de dilution).

II.2.8.3.5. Dosage du malondialdéhyde

a- Principe

Au cours des phases finales, les peroxydes se décomposent en composés volatils responsables de l'odeur de rance. Il y a notamment formation d'aldéhydes dont l'aldéhyde malonique qui réagit avec l'acide thiobarbiturique pour former un complexe rose qui absorbe à 530 nm.

b- Mode opératoire

Le dosage du malondialdéhyde (MDA) a été fait suivant le protocole de Wilbur et al. (1949). Dans les tubes essais a été introduit 2 mL de l'homogénat et dans le tube témoin, 1 mL de tampon Tris-HCl 50 mM, KCl 150 mM, pH 7,4. Dans chaque tube, a été ajouté respectivement 1 mL d'acide trichloroacétique (TCA) 20 % et 2 mL d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67 %. Les tubes ont été bouchés à l'aide des billes de verre et incubés pendant 10 minutes à 90°C au bain-marie. Ils ont été ensuite refroidis à l'eau du robinet et centrifugés à 3000 tours/minute pendant 15 minutes. Le surnageant a été décanté et l'absorbance lue à 530

nm contre le blanc. Après lecture de l'absorbance, la concentration en malondialdéhyde a été calculée à l'aide de la formule: **Absorbance** = ϵ .**C.L**, avec ϵ = coefficient d'extinction molaire ($1,56 \times 10^5$ cm²/mM), **C**= concentration (μ M/mg de tissu) et **L**= trajet optique (1 cm).

II.8.3.6 Dosage des nitrites

a- Principe

En présence de l'amino-4-benzène sulfonamide (sulfanilamide) et de dichlorure de N-(naphthyl-1)-diamono-1,2-éthane (N-1-naphtyléthylènediamine) en milieu acide, les nitrites subissent une réaction de diazotation. Le produit obtenu est proportionnel à la quantité de nitrite présent dans l'échantillon.

b- Protocole de dosage

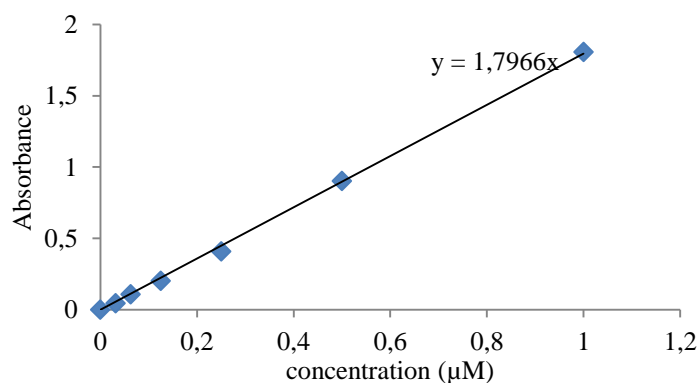
La détermination de la concentration en nitrites dans le présent travail a été faite suivant le protocole de Green et al. (1982). Une dissolution sériée de la solution de nitrite de sodium (NaNO₂) a été faite dans 6 tubes à essai. La plus grande concentration étant de 1 μ M. Les dilutions ont été réalisées au demi. Le remplissage des différents tubes comme l'indique le tableau XV a servi à l'établissement de la courbe d'étalonnage (Figure 18) et à la détermination de la concentration en nitrites dans les organes investigués.

Tableau XV: Mode opératoire pour le dosage et l'étalonnage des nitrites

Tubes	0	1	2	3	4	5	6	Xi...Xn
	Blanc			Etalons				Echantillons
Concentration de NaNO ₂ (µM)	0	0,312	0,625	0,125	0,250	0,5	1	-
Volume de NaNO ₂ (µL)	100	100	100	100	100	100	100	-
Echantillon (µL)	-	-	-	-	-	-	-	100
Eau distillée (µL)	400	400	400	400	400	400	400	400
Sulfanilamide/acide phosphorique (µL)	400	400	400	400	400	400	400	400
Les tubes ont été incubés à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 5 minutes								
Solution de NED 0,1% (µL)	400	400	400	400	400	400	400	400

Les tubes ont été incubés à l'abri de la lumière pendant 5 minutes et l'absorbance a été lue au spectrophotomètre contre le blanc à 546 nm pendant les 30 minutes qui ont suivi la dernière incubation.

NED = Naphtyléthylènediamide

**Figure 18:** Courbe d'étalonnage pour le dosage des nitrites

La concentration de nitrites a été déterminée à partir de l'équation de droite $y = 1,7966x$ où y représente l'absorbance de l'échantillon et x la concentration de l'échantillon correspondant à déterminer.

II.2.9. Analyses histologiques

II.2.9.1. Réalisation des coupes histologiques

II.2.9.1.1. Macroscopie

Dans des flacons de 5 mL, 1 fragment de 1 cm³ environ de chaque organe (foie, rein, poumon) a été immergé dans du formol (10 %). Les flacons ont été ensuite étiquetés et conservés à température ambiante.

Chaque organe a été ensuite coupé à faibles épaisseurs et introduit dans des cassettes pour subir le processus de déshydratation et d'inclusion.

II.2.9.1.2. Déshydratation

La déshydratation, parfois appelée «circulation» comporte trois étapes: la déshydratation proprement dite, l'éclaircissement et l'imprégnation.

- Déshydratation

Le formol utilisé pour la fixation est un milieu aqueux. La paraffine n'étant pas miscible avec l'eau, les tissus fixés doivent être débarrassés de toute trace d'eau avant de pouvoir être inclus dans la paraffine. La déshydratation proprement dite consiste à laisser les tissus dans des bains d'alcool de concentrations croissantes respectives de 50 %, 70 %, 95 %, 95 %, 100 %, 100 %, 100 % en fonction du temps comme l'indique le tableau XVI.

- Éclaircissement

L'éclaircissement consiste à remplacer la solution de déshydratation (alcool) par le solvant miscible dans le milieu d'inclusion. Les organes ont séjourné successivement dans deux bains de xylène respectivement pendant 1 heure puis 1 heure et 30 minutes (Tableau XVI)

- Imprégnation

Une fois déshydratés et éclaircis, les organes sont infiltrés par la paraffine. Les organes ont séjourné dans trois bains de paraffine en fusion pendant respectivement 1 heure, 1 heure et 30 minutes et 2 heures.

Tableau XVI: Etapes de la déshydratation

N° de bain	solution	Temps de séjour
1	Ethanol à 50 %	1 heure
2	Ethanol à 70 %	1 heure
3	Ethanol à 95 %	1 heure
4	Ethanol à 95 %	1½ heure
5	Ethanol à 100 %	1 heure
6	Ethanol à 100 %	1½ heure
7	Ethanol à 100 %	2 heures
8	Xylène	1 heure
9	Xylène	1½ heure
10	Paraffine à 60°C sous vide	1 heure
11	Paraffine à 60°C sous vide	1½ heure
12	Paraffine à 60°C sous vide	2 heures

II.2.9.1.3. Inclusion

Les tissus ont été placés dans des moules de paraffine en fusion. Le refroidissement a été effectué sur une plaque réfrigérante après orientation appropriée du tissu dans le bloc.

II.2.9.1.4. Coupes

Les coupes des blocs ont été réalisées avec un microtome de type Reichert-jung 2030. L'épaisseur des coupes était de 5 µm. Les coupes obtenues ont été dépliées dans un bain-marie à 40°C, les meilleures coupes ont été collées sur les lames porte-objets et conservés à l'étuve à 45°C pendant 12 heures environ.

II.2.9.1.5. Coloration

La coloration a pour but de mettre en évidence les différents éléments tissulaires et de les différencier entre eux afin de permettre l'étude de leur structure, de leur morphologie et de leurs modifications pathologiques.

La coloration utilisée dans le présent travail est la coloration à l'hématoxyline Eosine (H&E). Les coupes ont d'abord été déparaffinées comme l'indique le tableau XVII.

Tableau XVII: Etapes de déparaffinages des coupes

N° de bain	Solution	Temps de séjour
1	Xylène	5 min
2	Xylène	5 min
3	Xylène	5 min
4	Ethanol à 100 %	5 min
5	Ethanol à 100 %	5 min
6	Ethanol à 100 %	5 min
7	Ethanol à 95 %	5 min
8	Ethanol à 70 %	5 min
9	Eau distillée	5 min

Une fois déparaffinées et réhydratées, les coupes ont été colorées suivant le schéma suivant:

- hématoxyline de MAYER10 min;
- eau du robinet courante 10 min;
- éthanol à 70 %.....5 min;
- éthanol à 95 %5 min;
- éosine alcoolique à 0,5 % + 40 μ L d'acide acétique par 100 mL de solution ...5 min;
- déshydratation: Ethanol à 100 %3 \times 5min;
- éclaircissement: Xylène.....3 \times 5min;
- montage sous résine.

II.2.9.1.6. Montage

Le montage permet de protéger les coupes et de les conserver. Les coupes colorées ont été couvertes par une fine lamelle de verre qui emprisonne le milieu de montage. Le milieu de montage utilisé était l'EUKitt. Les coupes colorées ont été observées au microscope photonique de marque Olympus CH-2 et filmées.

II.2.10. Analyse statistique des résultats

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm ESM. Les moyennes ont été comparées par l'analyse de la variante (ANOVA), suivi du post test de Duncan en utilisant le logiciel SPSS 17.1. La différence était considérée comme significative à $p < 0,05$.

CHAPITRE III
RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. RESULTATS

III.1.1. Composition phytochimique et activité antioxydante *in vitro* de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

III.1.1.1. Phytochimie qualitative de l'extrait

Le tableau XVIII montre les résultats de l'analyse phytochimique qualitative de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*. Cette analyse a révélé d'une part la présence dans l'extrait aqueux des alcaloïdes, des flavonoïdes, des saponines, des phénols, des tanins, des anthraquinones, et des glycosides et d'autre part, l'absence des glycosides cardiaques, des triterpènes et des saponosides.

Tableau XVIII: Composition phytochimique de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

Extrait aqueux de <i>J. macrantha</i>	Résultat du test
Alcaloïdes	+
Flavonoïdes	+
Saponines	+
Phénols	+
Tannins	+
Anthraquinones	+
Glycosides cardiaques	-
Glycosides	+
Triterpènes	-
Saponosides	-

+: positif; -: négatif

III.1.1.2. Composition quantitative de l'extrait en certains minéraux et en polyphénol

Comme l'indique le tableau XIX, la composition minéralogique de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* montre parmi les macronutriments évalués une concentration de potassium (K) de $20,70 \pm 0,046$ mg/g d'extrait et de calcium (Ca) de $20,10 \pm 0,87$ mg/g d'extrait. Le calcul du rapport Na/K de cet extrait donne environ 0,002, valeur largement inférieure à 1. Parmi les micronutriments évalués, le manganèse (Mn) a la plus forte concentration ($103,33 \pm 5,01$ mg/g d'extrait) alors que le cuivre (Cu) a la concentration la plus petite ($8,58 \pm 0,31$ µg/g). L'humidité et la teneur en cendres totales de l'extrait sont respectivement de 7,64 % et de 12,33 %. La concentration en polyphénols dans l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* calculée en utilisant l'équation de droite $y = 2,255x$ de la figure 12 est de 85,14 µg/mL.

Tableau XIX: Composition minéralogique de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

Ca (mg/g)	20,10 ± 0,87	Zn (µg/g)	16,91 ± 0,48
Mg (mg/g)	3,40 ± 0,03	Cu (µg/g)	8,58 ± 0,31
K (mg/g)	20,70 ± 0,46	Mn (µg/g)	103,33 ± 5,01
Na (mg/g)	0,05 ± 0,002	Fe (µg/g)	48,41 ± 0,70
Humidité (%)	7,64 ± 0,06	Cendres totales (%)	12,33 ± 0,34

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n=3

III.1.1.3. Activité anti radicalaire par l'inhibition de la 2,2-diphénylpicryl-1-picryl-hydrazyl radical (DPPH)

La figure 19 montre la variation du pourcentage d'inhibition de la 2,2-diphénylpicryl-1-picryl-hydrazyl radical (DPPH) par l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* en fonction de la concentration. Il ressort de cette figure que l'inhibition de la DPPH par l'antioxydant de référence (acide ascorbique) est supérieure à celle de l'extrait aqueux aux concentrations respectives de 25, de 50, de 100, de 200 et de 400 µg/mL. Cette figure montre qu'aux concentrations de 25 et de 400 µg/mL, les pourcentages d'inhibition de la DPPH sont respectivement de 54,29 % et de 95,59 % pour l'acide ascorbique et de 23,38 % et de 45,02 % pour l'extrait de plante. Le calcul des concentrations inhibitrices médianes (CI₅₀) de l'acide ascorbique et de l'extrait donne respectivement 16,73 et 434,23 µg/mL.

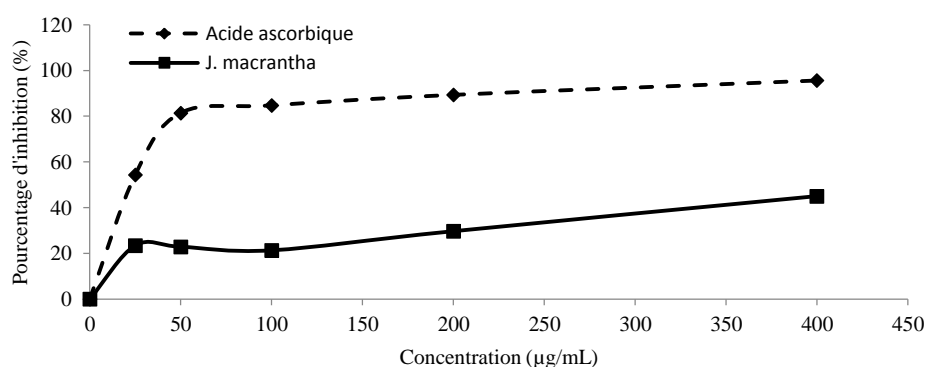


Figure 19: Variation du pourcentage d'inhibition de la DPPH par l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

III.1.2. Effets de l'administration intraveineuse de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur certains paramètres hémodynamiques des rats normotendus

III.1.2.1. Effets sur la pression artérielle systolique

La figure 20 présente les effets de l'administration intraveineuse (iv) de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur la pression artérielle systolique (PAS) des rats normotendus. L'extrait aqueux a entraîné une réduction immédiate de la PAS. La baisse de la pression artérielle systolique 1 minute 48 secondes après administration de l'extrait est de $12,48 \pm 0,95$ % ($p < 0,05$) à la dose de 10 mg/kg, de $34,29 \pm 2,32$ % ($p < 0,001$) à la dose de 20 mg/kg, de $27,62 \pm 3,93$ % ($p < 0,01$) à la dose de 30 mg/kg et de $22,85 \pm 2,33$ % ($p < 0,01$) à la dose de 40 mg/kg par rapport la pression artérielle systolique initiale . La baisse immédiate de la pression artérielle systolique observée dès administration de l'extrait est suivie d'une remontée de la pression. Cette remontée de la pression artérielle reste quel que soit la dose de l'extrait inférieure à la pression de départ. Après cette première variation, la pression artérielle diminue ensuite progressivement au cours du temps jusqu'à la soixantième minute. Par rapport à la valeur initiale, la diminution tardive de la pression artérielle systolique est de $12,30 \pm 1,05$ % ($p < 0,05$) à la dose de 10 mg/kg, de $16,49 \pm 3,83$ % ($p < 0,05$) à la dose de 20 mg/kg, de $18,94 \pm 2,83$ % ($p < 0,01$) de 30 mg/kg et de $16,21 \pm 2,19$ % ($p < 0,05$) à la dose de 40 mg/kg.

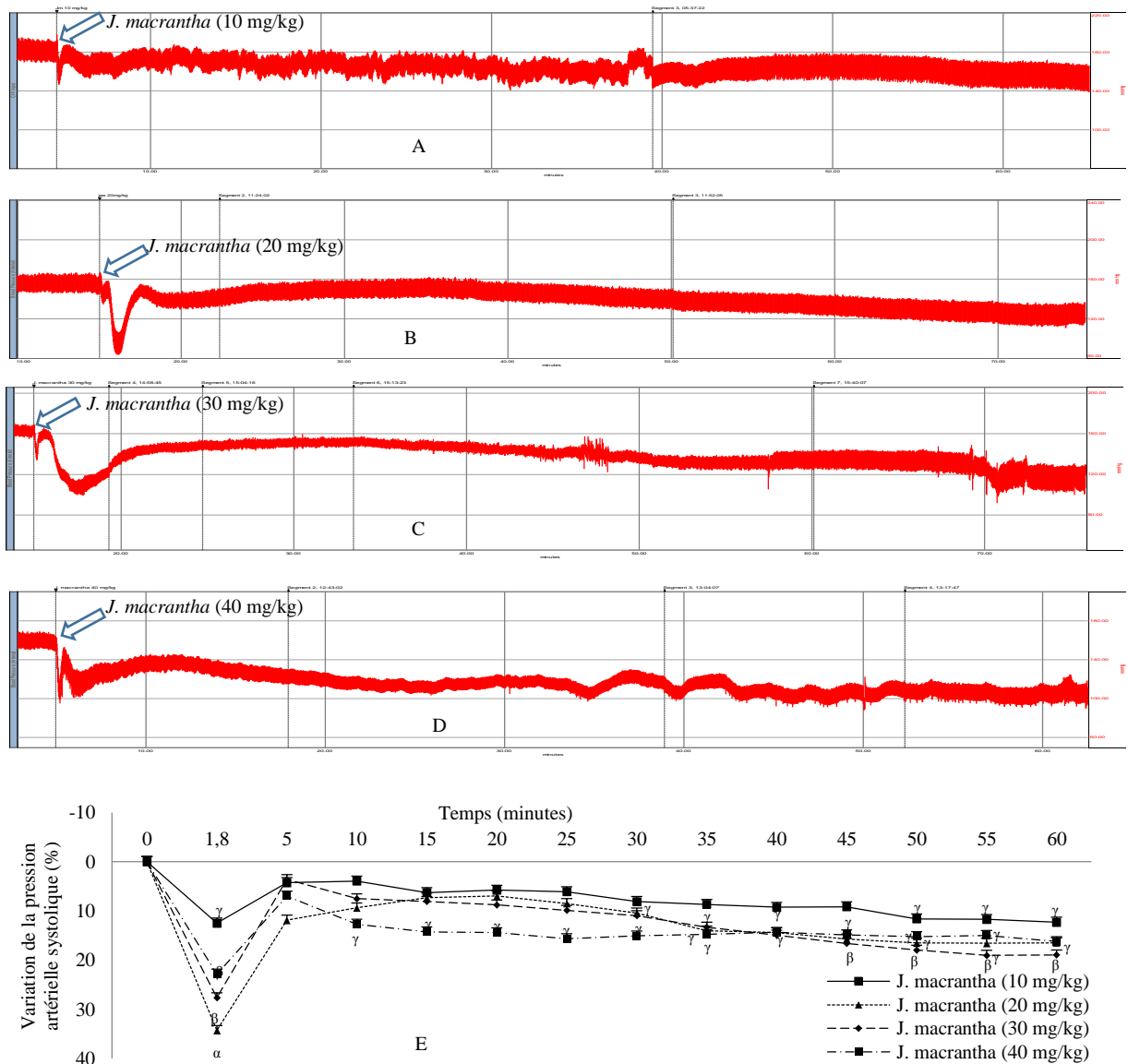


Figure 20: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur la pression artérielle des rats normotendus.

A, B, C et D: enregistrements originaux montrant les effets de l'extrait aux doses respectives de 10, 20, 30 et 40 mg/kg sur la pression artérielle; *E:* courbes montrant le pourcentage de variation de la pression artérielle systolique aux différentes doses d'extrait pendant 60 minutes. Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport à la pression artérielle initiale.

III.1.2.2. Effets sur la fréquence cardiaque

Les effets de l'administration iv de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur la fréquence cardiaque des rats normotendus sont résumés par la figure 21. Il ressort de cette figure que l'administration de l'extrait aqueux de *J. macrantha* aux doses respectives de 10, de 20, de 30 et de 40 mg/kg a induit une diminution progressive et non significative de la fréquence cardiaque pendant les 30 premières minutes d'observation. La diminution de la fréquence cardiaque était significative à partir de la trente cinquième minute à la dose de 30 mg/kg, de la cinquantième minute aux doses de 20 et de 40 mg/kg et de la cinquante cinquième minute à la dose de 10 mg/kg. Le pourcentage de baisse ($p < 0,05$) de la fréquence cardiaque des animaux traités à l'extrait de plante à la soixantième minute était de $8,82 \pm 0,86 \%$ à la dose de 10 mg/kg, de $10,57 \pm 1,32 \%$ à la dose de 20 mg/kg, de $12,14 \pm 2,57 \%$ à la dose de 30 mg/kg et de $10,43 \pm 1,68 \%$ à la dose de 40 mg/kg par rapport à la fréquence cardiaque initiale.

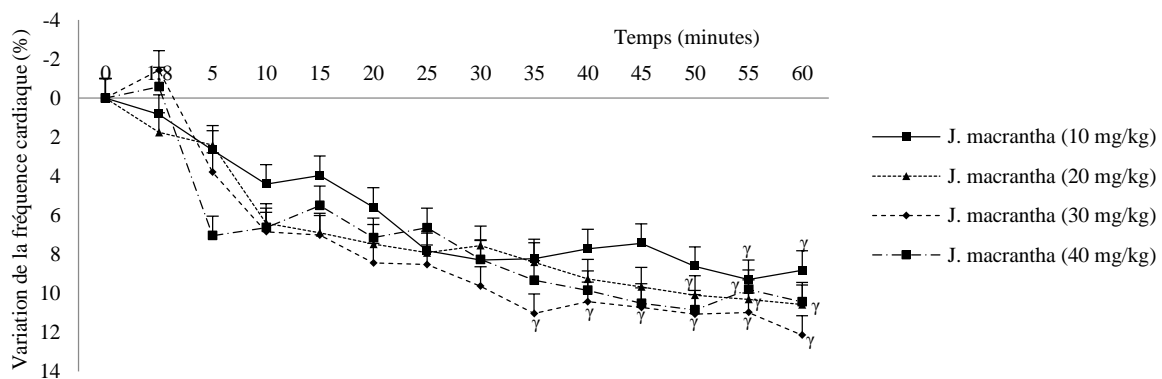


Figure 21: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur la fréquence cardiaque des rats normotendus.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, différence significative par rapport à la fréquence cardiaque initiale.

III.1.2.3 Effets sur l'électrocardiogramme

La figure 22 présente le tracé original de l'électrocardiogramme (ECG) obtenu avant et après injection intraveineuse de l'extrait aqueux de *J. macrantha*.

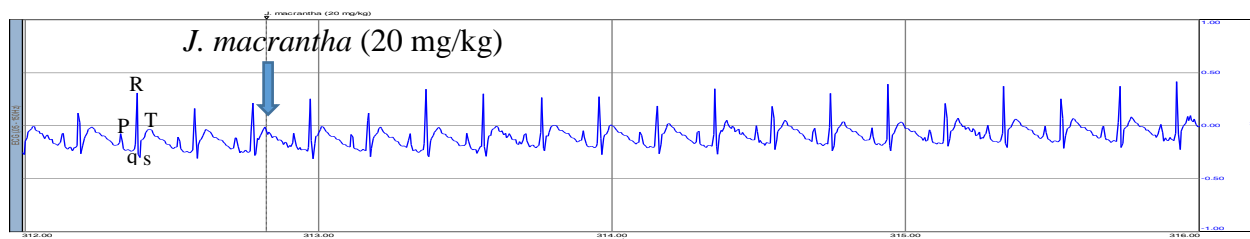


Figure 22: Tracé original de l'électrocardiogramme d'un rat normotendu avant et après injection intraveineuse de l'extrait aqueux de *J. macrantha*

L'injection intraveineuse de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* aux doses respectives de 10, de 20, de 30 et de 40 mg/kg n'a induit aucune modification significative de la durée des paramètres de l'ECG (Tableau XX). A la dose de 10 mg/kg, l'extrait de plante a provoqué une diminution de l'amplitude de l'onde P de 28,57 % ($p < 0,05$) et une augmentation non significative de l'amplitude du complexe QRS de 7,69 %. L'amplitude de l'onde T a augmenté de 7,14 % ($p > 0,05$) par rapport aux valeurs mesurées avant injection. Aux doses de 20 et de 40 mg/kg, l'extrait de plante a induit une baisse significative de l'amplitude de l'onde P respectivement de 33,33 % et de 25 %, celui du complexe QRS de 15,78 % et de 16,67 % et celui de l'onde T de 20 % et de 50 % par rapport aux données enregistrées avant injection.

Tableau XX: Effets de l'administration intraveineuse de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme

		Durée (ms)						Amplitude (mV)		
		Onde P	Segment PR	Intervalle QRS	Intervalle QT	Segment ST	Onde T	Onde P	Complexe QRS	Onde T
<i>J. m</i> (10 mg/kg)	T ₀	5 ± 0	48 ± 1	31 ± 3	55 ± 0	33 ± 4	5 ± 0	0,07 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,14 ± 0,02
	T ₁	5 ± 0	33 ± 6	30 ± 2	53 ± 1	31 ± 1	5 ± 0	0,05 ± 0,00 ^β	0,13 ± 0,00	0,15 ± 0,03
<i>J. m</i> (20 mg/kg)	T ₀	5 ± 0	46 ± 5	19 ± 1	46 ± 3	30 ± 3	5 ± 0	0,06 ± 0,00	0,38 ± 0,01	0,15 ± 0,00
	T ₁	5 ± 0	43 ± 5	20 ± 1	45 ± 3	30 ± 3	5 ± 0	0,04 ± 0,01 ^β	0,32 ± 0,02 ^γ	0,12 ± 0,01 ^γ
<i>J. m</i> (30 mg/kg)	T ₀	5 ± 0	40 ± 10	30 ± 5	51 ± 1	23 ± 1	5 ± 0	0,04 ± 0,00	0,10 ± 0,01	0,05 ± 0,02
	T ₁	5 ± 0	31 ± 7	26 ± 1	46 ± 3	28 ± 4	5 ± 0	0,04 ± 0,00	0,09 ± 0,01	0,03 ± 0,00 ^β
<i>J. m</i> (40 mg/kg)	T ₀	5 ± 0	51 ± 1	28 ± 1	58 ± 1	30 ± 2	5 ± 0	0,08 ± 0,00	0,06 ± 0,01	0,02 ± 0,00
	T ₁	5 ± 0	41 ± 13	30 ± 7	65 ± 5	36 ± 3	5 ± 0	0,06 ± 0,00 ^γ	0,05 ± 0,00 ^γ	0,01 ± 0,00 ^α

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., $n = 5$, ^β $p < 0,01$, ^γ $p < 0,01$ différence significative par rapport aux valeurs mesurées avant injection de l'extrait. T₀: avant administration de l'extrait, T₁: 1,8 min après administration de l'extrait, *J. m.*: *Jateorhiza macrantha*.

III.1.3. Effets de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* en présence de quelques substances pharmacologiques de références

III.1.3.1. Effets en présence de l'atropine

La figure 23 illustre les effets de l'administration intraveineuse (i.v) de l'acétylcholine et de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur la pression artérielle des rats normotendus prétraités ou non à l'atropine. L'injection i.v de l'acétylcholine (10 µg/kg) a induit une baisse immédiate de la pression artérielle par rapport à la pression initiale (Figure 23 A). La pression artérielle systolique (PAS) de $123,61 \pm 2,57$ mm Hg a diminué jusqu'à $82,56 \pm 1,43$ mm Hg, soit une réduction de 33,20 % ($p < 0,01$). La pression artérielle est remontée ensuite progressivement pour se stabiliser pour la PAS au bout d'une heure à $111,87 \pm 2,30$ mm Hg, soit une baisse de 9,49 % ($p > 0,05$) par rapport à la pression systolique initiale.

L'administration i.v de l'atropine à la dose de 1 mg/kg, n'a pas provoqué de variation significative de la pression artérielle des rats normotendus (Figure 23 C).

L'injection de l'atropine (1 mg/kg) cinq minutes avant celle de l'acétylcholine a totalement inhibé la baisse immédiate de la pression artérielle induite par l'acétylcholine (Figure 23 D).

La diminution immédiate de la PAS de $34,29 \pm 2,32$ % induite par l'extrait de plante à la dose de 20 mg/kg n'est plus que de $6,15 \pm 0,94$ % chez les rats qui ont reçus préalablement l'atropine (1 mg/kg), soit une inhibition de l'activité hypotensive immédiate de l'extrait de 82,06 % ($p < 0,001$). En présence de l'atropine, l'activité hypotensive tardive de l'extrait de plante a été totalement inhibée (Figure 23 E).

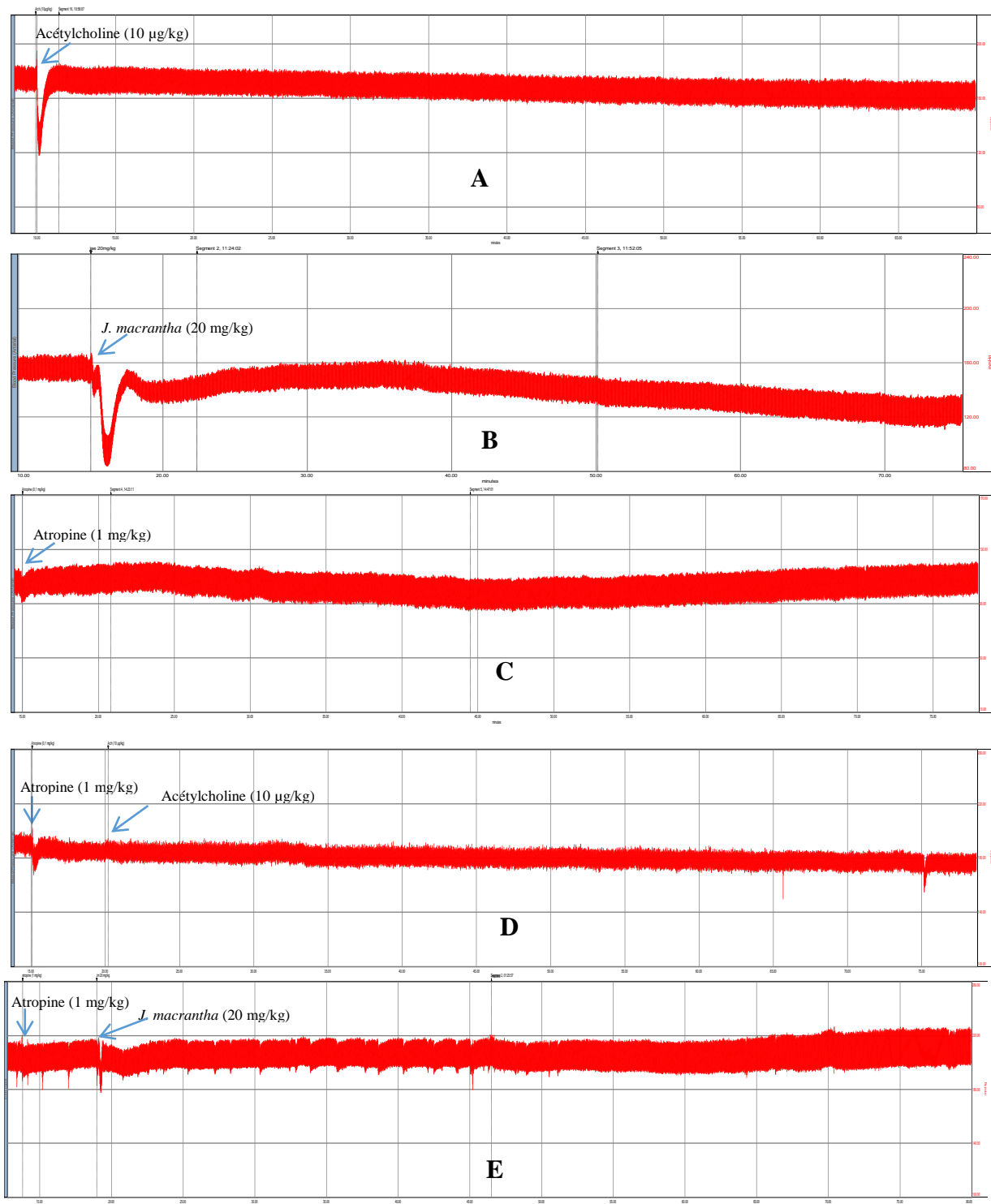


Figure 23: Effets de l'atropine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*.

A: Effets de l'acétylcholine (10 µg/kg), *B:* Effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* (20 mg/kg), *C:* Effets de l'atropine (1 mg/kg), *D:* Effets de l'acétylcholine en présence de l'atropine, *E:* Effets de l'extrait aqueux en présence l'atropine.

III.1.3.2. Effets en présence du propranolol

La figure 24 représente les effets de l'injection intraveineuse (i.v) de l'isoprénaline et de l'extrait aqueux sur la pression artérielle des rats normotendus en présence ou non du propranolol. L'injection intraveineuse de l'isoprénaline à la dose de 10 µg/kg s'est traduite par une diminution immédiate de la pression artérielle (Figure 24 A). La pression artérielle systolique (PAS) de $119,26 \pm 3,52$ mm Hg a diminué jusqu'à $84,13 \pm 2,28$ mm Hg, soit une réduction de 29,45 % ($p < 0,05$). Après avoir retrouvé sa valeur initiale au bout de la cinquième minute suivant l'injection de l'isoprénaline, la pression artérielle systolique a chuté progressivement pour se maintenir à $104,58 \pm 1,02$ mm Hg à la soixantième minute, soit une baisse de 12,30 % ($p > 0,05$) par rapport à sa valeur initiale.

L'administration du propranolol à la dose de 30 µg/kg a provoqué une diminution immédiate de la pression artérielle systolique de 37,79 % ($p < 0,01$) (Figure 24 C). Quelques secondes après, la pression est remontée pour rester au-dessus de sa valeur initiale tout au long de la période d'observation. A la soixantième minute, la PAS des rats traités avec le propranolol était supérieure de 38,87 % ($p < 0,01$) par rapport à la pression de départ.

L'administration du propranolol (30 µg/kg) cinq minutes avant l'isoprénaline (10 µg/kg) a provoqué une réduction significative de l'effet hypotenseur immédiat de l'isoprénaline (Figure 24 D). La baisse immédiate de la pression artérielle systolique de 29,45 % lorsque l'isoprénaline est injecté seul n'est plus que de 9,58 % ($p > 0,05$) en présence du propranolol, soit une inhibition de 67,47 % ($p < 0,01$).

Le prétraitement des animaux au propranolol (30 µg/kg) n'a pas significativement modifié l'activité hypotensive immédiate de l'extrait aqueux (Figure 24 E). La diminution immédiate de la pression artérielle systolique de $34,29 \pm 2,32$ % lorsque l'extrait est administré seul, est de $30,51 \pm 1,56$ % en présence du propranolol, soit une baisse de 11,02 % ($p > 0,05$). L'administration du propranolol cinq minutes avant celle de l'extrait s'est traduite par une inhibition de près de 21 % de l'effet hypotenseur tardif de l'extrait.

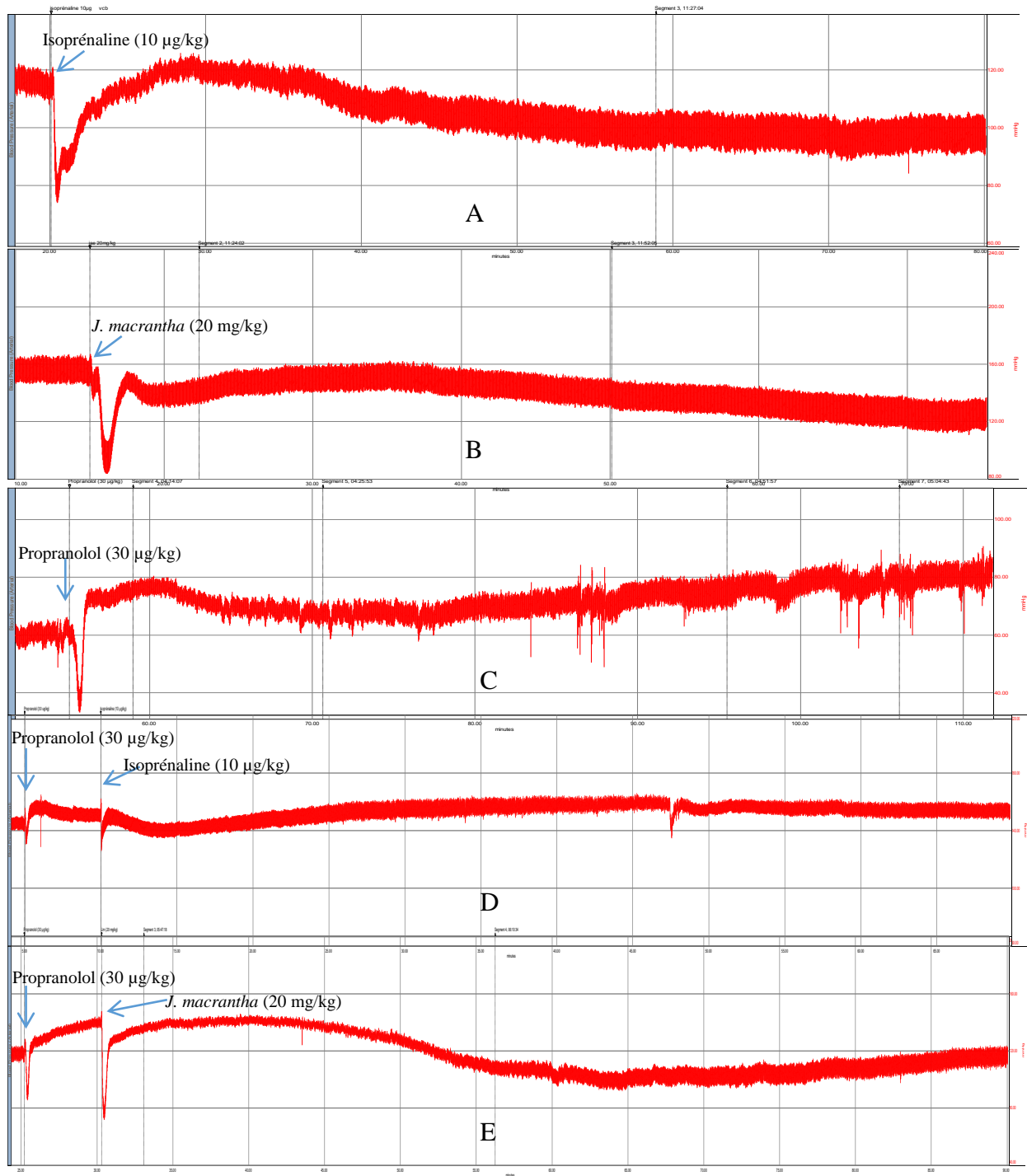


Figure 24: Effets du propranolol sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*.

A: Effets de l'isoprénaline (10 µg/kg), *B:* Effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* (20 mg/kg), *C:* Effets du propranolol (30 µg/kg), *D:* Effets de l'isoprénaline en présence du propranolol, *E:* Effets de l'extrait aqueux en présence du propranolol.

III.1.3.3 Effets en présence de la yohimbine

La figure 25 résume les effets de la yohimbine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*. Il ressort de la figure 25 A que l'administration intraveineuse (i.v) de la yohimbine (0,1 mg/kg) a provoqué une chute rapide et immédiate de la pression artérielle. Par rapport à la pression initiale, la yohimbine a provoqué une diminution maximale de la pression artérielle systolique de 26,10 % ($p < 0,05$). Quelques secondes après, la pression artérielle remonte pour se stabiliser au tour de sa valeur initiale jusqu'à la fin de la période d'observation.

L'injection i.v de l'extrait aqueux cinq minutes après celle de la yohimbine a induit une baisse immédiate de la pression artérielle systolique de $25,82 \pm 2,55$ % par rapport à la pression initiale (Figure 25 C). Cette activité hypotensive immédiate est inférieure de 24,70 % ($p < 0,05$) comparativement à celle induite par l'extrait seul. En présence de la yohimbine, la diminution tardive de la pression artérielle systolique induite par l'extrait de plante a été significativement inhibée de près de 88,90 % ($p < 0,001$).

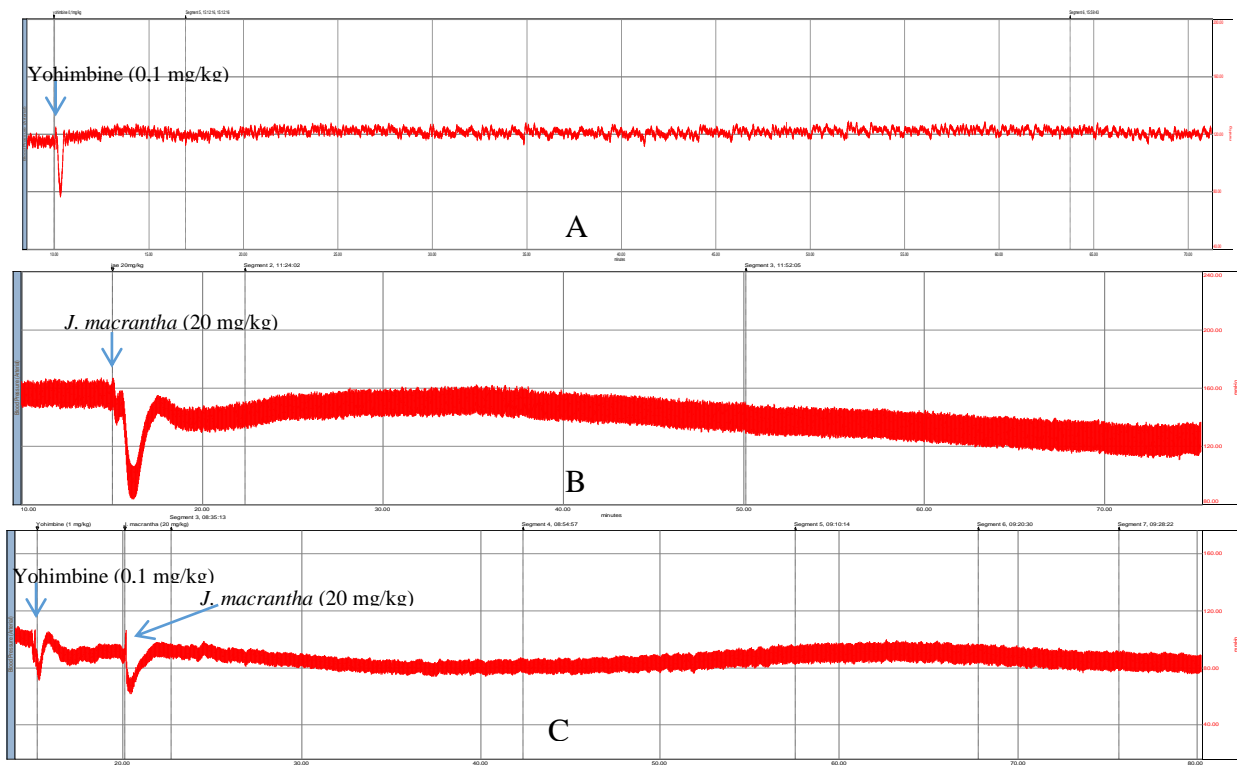


Figure 25: Effets de la yohimbine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*.

A: Effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* (20 mg/kg), **B:** Effets de la yohimbine (0,1 mg/kg), **C:** Effets de l'extrait aqueux en présence de la yohimbine.

III.1.3.4. Effets de l'extrait aqueux chez les rats prétraités à la réserpine

Les effets de la dose de 20 mg/kg de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur la pression artérielle des rats normotendus prétraités à la réserpine (5 mg/kg) sont illustrés par la figure 26. L'extrait aqueux (20 mg/kg) administré aux animaux réserpinisés a induit un effet biphasique sur la pression artérielle. L'extrait a provoqué initialement une baisse de 26,97 % ($p < 0,05$) de la pression artérielle systolique. Cette baisse immédiate est inférieure de 21,34 % ($p < 0,05$) à celle induite par l'extrait administré aux rats normotendus non traités par la réserpine. La pression a ensuite augmenté progressivement et était de 108,15 % ($p < 0,001$) supérieure à la pression initiale au bout de quatre minutes. Cette augmentation de la pression est suivie d'une réduction progressive et de la stabilisation de celle-ci à une valeur supérieure de 44,20 % ($p < 0,05$) à la pression initiale au bout de la soixantième minute d'observation.

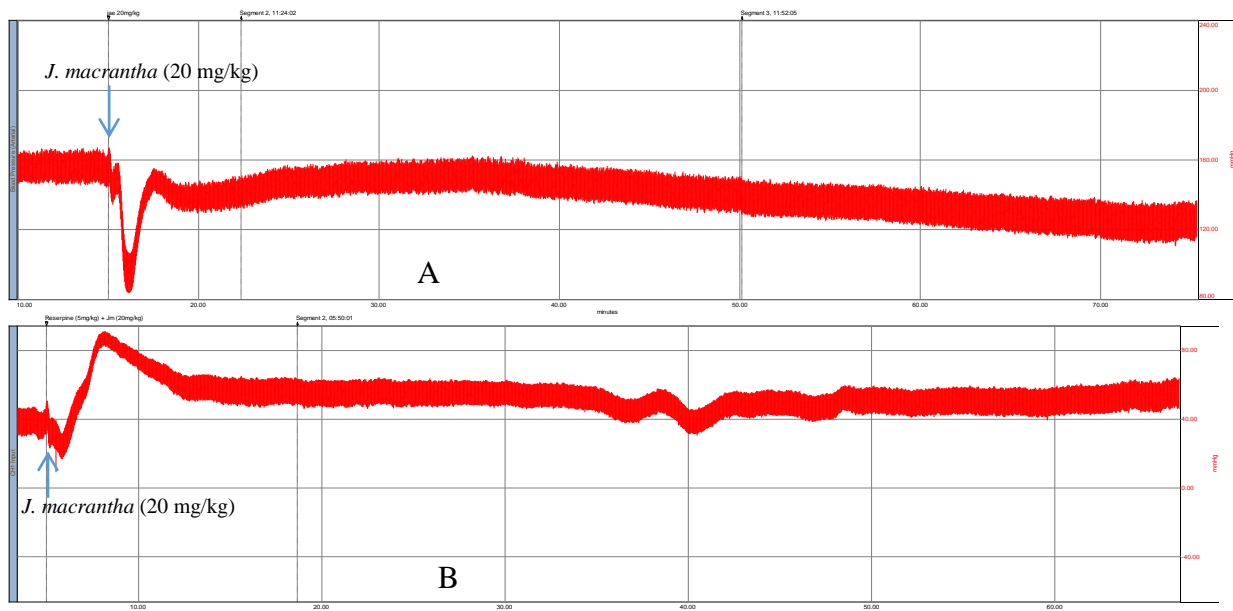


Figure 26: Effets de la réserpine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*

A: Effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* (20 mg/kg), **B:** Effets de l'extrait aqueux en présence de la réserpine (5 mg/kg).

III.1.3.5. Effets de l'indométacine

La figure 27 montre que l'administration par voie intraveineuse (i.v) de l'indométacine à la dose de 3 mg/kg a induit une augmentation de la pression artérielle. La pression artérielle systolique (PAS) de $110,68 \pm 3,41$ mm Hg a augmenté jusqu'à $130,10 \pm 5,03$ mm Hg cinq minutes après injection de l'indométacine, soit une augmentation de 17,54 % ($p < 0,05$).

L'augmentation de la pression artérielle systolique est de 20,78 % ($p < 0,05$) par rapport à la pression initiale au bout de soixante minutes d'observation.

L'administration de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* cinq minutes après l'indométacine a provoqué une chute immédiate de la pression artérielle. La pression artérielle systolique de $129,26 \pm 2,73$ mm Hg est passée à $101,29 \pm 3,00$ mm Hg, soit une diminution de 21,63 % ($p < 0,05$). Cette activité hypotensive immédiate est de 36,92 % ($p < 0,01$) inférieure à la baisse induite par l'extrait seul. En présence de l'indométacine, l'activité hypotensive tardive de l'extrait de plante a été complètement inhibée.

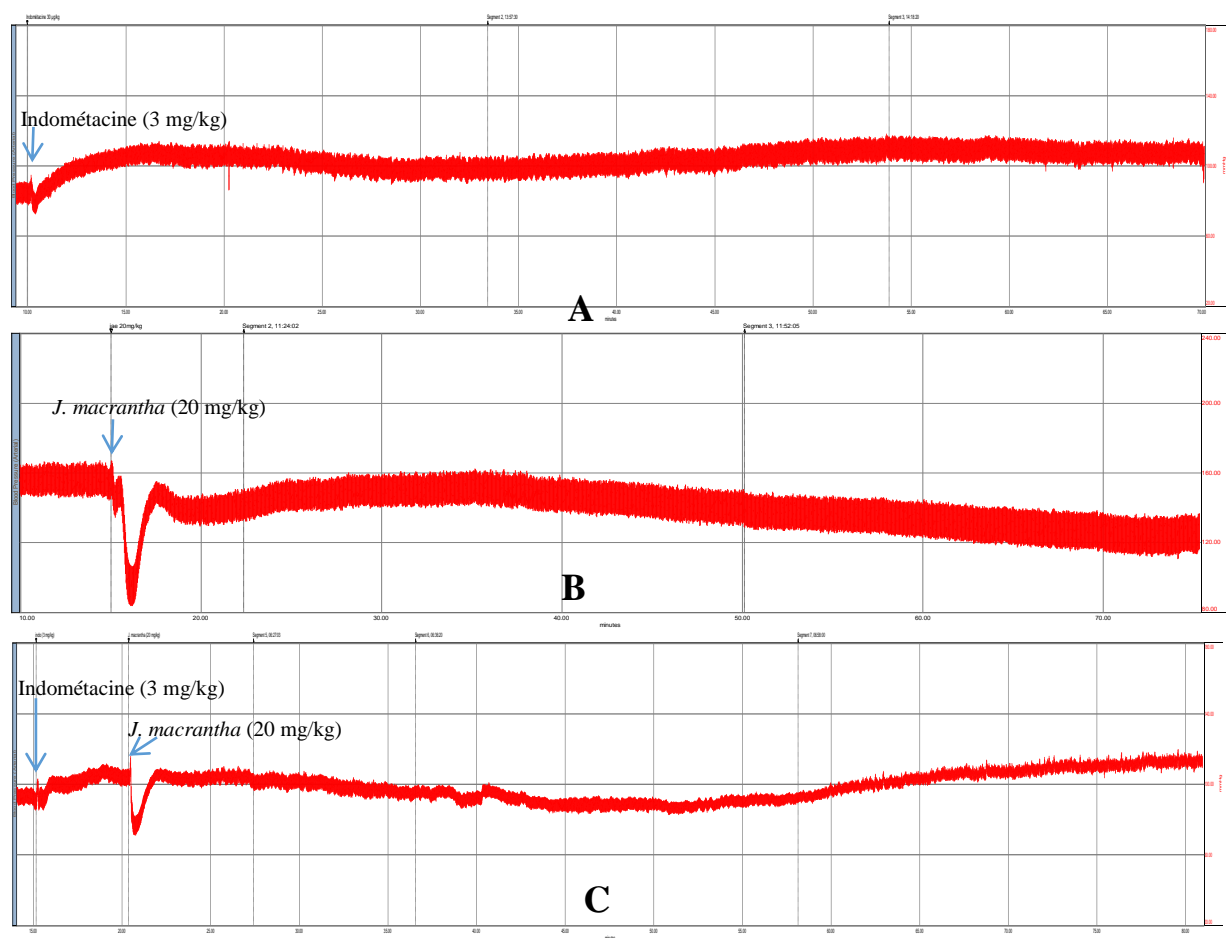


Figure 27: Effets de l'indométacine sur l'activité hypotensive de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*.

A: Effets de l'indométacine (3 mg/kg), *B:* Effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* (20 mg/kg), *C:* Effets de l'extrait aqueux en présence de l'indométacine.

III.1.4. Effets de la consommation chronique d'éthanol sur quelques paramètres hémodynamiques et biochimiques

III.1.4.1. Effets de l'éthanol sur le poids corporel des animaux

Le tableau XXI représente les effets de l'administration quotidienne de l'éthanol 40° aux doses respectives de 1, 5, 3, 4, 5, 6 et 9 g/kg pendant une période expérimentale de deux à douze semaines sur le poids corporel des rats. Ce tableau montre que l'alcool éthylique a des effets opposés sur le poids corporel des animaux en fonction de la dose et du temps d'exposition. Les fortes doses d'éthanol (6 et 9 g/kg) utilisées dans le présent travail ont induit une baisse du poids corporel des rats de 13,46 % ($p < 0,05$) à la dose de 6 g/kg après 3 semaines et de 7,06 % ($p > 0,05$) après deux semaines de traitement par rapport au poids initial. Chez les animaux qui ont reçu les faibles doses d'éthanol, il a été noté une augmentation du poids corporel ($p < 0,001$) de 91,20 % à la dose de 1,5 g/kg, de 111,21 % à la dose de 3 g/kg et de 21,55 % à la dose de 4,5 g/kg après respectivement douze, huit et six semaines de consommation quotidienne d'alcool éthylique par rapport au poids initial.

Tableau XXI: Effets de l'éthanol sur le poids corporel des animaux

	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (1,5g/kg)	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (3g/kg)	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (4,5g/kg)	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (6g/kg)	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (9g/kg)
Pi	127,40±0,97	129,91±4,91	108,20±2,70	104,20±1,68	125,20±4,95	162,40±4,56	106,00±2,77	167,80±6,28	106,40±1,63	164,20±5,80
Pf	304,20±7,67 ^a	248,40±6,47 ^a	213,00±4,19 ^a	220,20±7,39 ^a	222,00±5,71 ^a	197,40±4,41 ^a	180,80±1,93 ^β	145,20±8,34 ^γ	152,60±2,67 ^a	152,60±4,77

Chaque valeur représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport au poids initial. **Pi:** Poids initial (g), **Pf:** Poids final (g). **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

III.1.4.2 Effets de l'éthanol sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque

Le tableau XXII récapitule les effets de la consommation chronique d'éthanol sur la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque des rats. La prise quotidienne d'éthanol a induit une augmentation significative ($p < 0,001$) de la pression artérielle systolique de 21,11 % à la dose de 1,5 g/kg, de 38,27 % à la dose de 3 g/kg, de 49,10 % à la dose de 4,5 g/kg, de 57,82 % à la dose de 6 g/kg et de 54,62 % à la dose de 9 g/kg comparativement aux animaux témoins correspondant traités à l'eau distillée. Les résultats montrent également que l'augmentation de la pression

artérielle systolique est plus importante chez les animaux qui ont reçu quotidiennement pendant deux ou trois semaines les fortes doses d'éthanol (6 et 9 g/kg). L'administration quotidienne des différentes doses d'alcool éthylique a aussi entraîné par rapport aux rats témoins recevant de l'eau distillée, une augmentation significative ($p < 0,001$) des pressions artérielles diastolique et moyenne. Cette augmentation des pressions artérielles diastolique et moyenne induite par la consommation abusive d'éthanol était respectivement de 39,58 % et de 32,19 % à la dose de 1,5 g/kg, de 48,98 % et de 44,95 % à la dose de 3 g/kg, de 67,19 % et de 60,33 % à la dose de 4,5 g/kg, de 89,08 % et de 76,72 % à la dose de 6 g/kg et de 69,17 % et de 63,90 % à la dose de 9 g/kg par rapport aux témoins normotendus.

Dans les mêmes conditions expérimentales, la fréquence cardiaque des rats soumis à l'éthanol a également augmenté ($p < 0,05$) de 17,37 % à la dose de 1,5 g/kg, de 10,93 % à la dose de 3 g/kg, de 15,33 % à la dose de 4,5 g/kg, de 13,70 % à la dose de 6 g/kg et de 15,27 % à la dose de 9 g/kg par rapport leurs témoins respectifs traités à l'eau distillée.

Tableau XXII: Effets de l'éthanol sur la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque des animaux

	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (1,5g/kg)	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (3g/kg)	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (4,5g/kg)	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (6g/kg)	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (9g/kg)
PAS	127,40±0,97	148,67±5,38 ^a	124,70±1,46	172,43±2,23 ^a	117,38±2,01	175,02±2,64 ^a	116,26±2,43	183,49±3,71 ^a	119,10±1,67	184,16±1,62 ^a
PAD	96,29±1,86	134,41±6,50 ^a	103,56±2,20	154,29±1,80 ^a	96,01±1,85	160,52±2,67 ^a	88,86±2,27	168,02±2,93 ^a	104,47±2,19	176,74±2,51 ^a
PAM	105,11±1,32	138,95±6,13 ^a	110,61±1,53	160,33±1,89 ^a	103,13±1,53	165,35±2,64 ^a	97,99±0,97	173,17±3,16 ^a	109,34±1,83	179,21±2,19 ^a
FC	305 ± 3	358 ± 5 ^γ	256 ± 4	284 ± 3,58 ^γ	300 ± 6	346 ± 4 ^γ	321 ± 3	365 ± 3 ^γ	347 ± 6	400 ± 3 ^γ

Chaque valeur représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, ^a $p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins correspondants traités à l'eau distillée. **PAS:** Pression artérielle systolique (mm Hg), **PAD:** Pression artérielle diastolique (mm Hg), **PAM:** Pression artérielle moyenne (mm Hg), **FC:** Fréquence cardiaque (battements par minute). **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

III.1.4.3 Effets de l'éthanol sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme

Le tableau XXIII présente les effets de l'administration des différentes doses d'alcool éthylique sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme (ECG). Par rapport aux rats témoins, l'alcool aux doses étudiées n'a entraîné aucune variation significative de la durée de l'onde P, du segment PR, du complexe QRS et de l'onde T. La consommation de l'alcool éthylique a provoqué une augmentation significative de la durée de l'intervalle QT de 15,55

% ($p < 0,05$) à la dose de 4,5 g/kg, de 42,85 % ($p < 0,01$) à la dose de 6 g/kg et de 35,13 % ($p < 0,01$) à la dose de 9 g/kg comparativement aux rats témoins respectifs. La durée du segment ST a augmenté significativement ($p < 0,01$) de 55,55 % et de 66,66 % chez les rats traités avec l'éthanol aux doses respectives de 6 et de 9 g/kg par rapport aux rats témoins. L'éthanol 40° a induit une augmentation significative de l'amplitude de l'onde P et du complexe QRS respectivement de 50 % et de 45,71 % à la dose de 4,5 g/kg, de 50 % et de 38,23 % à la dose de 6 g/kg et de 100 % et de 57,14 % à la dose de 9 g/kg par rapport aux animaux recevant l'eau distillée. L'amplitude de l'onde T a significativement augmenté dans tous les groupes traités avec l'alcool éthylique par rapport aux animaux témoins recevant l'eau distillée. L'alcool éthylique a augmenté l'amplitude de l'onde T par rapport au témoin normal de 53,33 % à la dose de 1,5 g/kg, de 21,42 % à la dose de 3 g/kg, de 85,71 % à la dose de 4,5 g/kg, de 72,72 % à la dose de 6 g/kg et de 50 % à la dose de 9 g/kg.

Tableau XXIII: Effets des différentes doses d'alcool éthylique sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme

	Durée (ms)						Amplitude (mV)		
	Onde P	Segment PR	Intervalle QRS	Intervalle QT	Segment ST	Onde T	Onde P	Complexe QRS	Onde T
ED (1 mL/kg)	5 ± 0	52 ± 3	35 ± 5	48 ± 2	32 ± 4	5 ± 0	0,03 ± 0,00	0,35 ± 0,07	0,15 ± 0,00
EtoH (1,5 g/kg)	5 ± 0	47 ± 4	28 ± 2	47 ± 2	27 ± 2	5 ± 0	0,05 ± 0,01 ^β	0,27 ± 0,03 ^γ	0,23 ± 0,01 ^γ
ED (1 mL/kg)	5 ± 0	38 ± 2	23 ± 2	45 ± 3	25 ± 0	5 ± 0	0,05 ± 0,01	0,48 ± 0,05	0,14 ± 0,01
EtoH (3 g/kg)	5 ± 0	42 ± 3	27 ± 2	43 ± 2	23 ± 2	5 ± 0	0,04 ± 0,00	0,45 ± 0,03	0,17 ± 0,01 ^γ
ED (1 mL/kg)	5 ± 0	42 ± 2	28 ± 2	45 ± 0	28 ± 3	5 ± 0	0,02 ± 0,00	0,35 ± 0,03	0,14 ± 0,00
EtoH (4,5 g/kg)	5 ± 0	47 ± 2	25 ± 3	52 ± 2 ^γ	32 ± 2	5 ± 0	0,03 ± 0,00 ^γ	0,51 ± 0,00 ^β	0,26 ± 0,00 ^β
ED (1 mL/kg)	5 ± 0	47 ± 3	28 ± 3	42 ± 2	27 ± 3	5 ± 0	0,04 ± 0,00	0,34 ± 0,01	0,11 ± 0,01
EtoH (6 g/kg)	5 ± 0	45 ± 0	23 ± 2	60 ± 3 ^β	42 ± 2 ^β	5 ± 0	0,06 ± 0,00 ^β	0,47 ± 0,02 ^γ	0,19 ± 0,01 ^β
ED (1 mL/kg)	5 ± 0	43 ± 4	30 ± 5	37 ± 2	27 ± 2	5 ± 0	0,02 ± 0,00	0,35 ± 0,02	0,10 ± 0,00
EtoH (9 g/kg)	5 ± 0	47 ± 2	28 ± 2	50 ± 0 ^β	45 ± 3 ^β	5 ± 0	0,04 ± 0,00 ^α	0,55 ± 0,02 ^γ	0,15 ± 0,02 ^β

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., $n = 5$ rats, ^γ $p < 0,05$, ^β $p < 0,01$, ^α $p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins correspondants traités à l'eau distillée.

ED: Eau distillée, **EtoH:** Ethanol. **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

III.1.4.4. Effets de l'éthanol sur quelques paramètres biochimiques sériques

III.1.4.4.1. Effets sur le profil lipidique

Le tableau XXIV montre les effets de l'éthanol en fonction de la dose quotidiennement administrée sur le profil lipidique des animaux. L'alcool éthylique administré aux doses de 1,5 à 4,5 g/kg a entraîné une hausse des taux sériques de triglycérides, de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Le taux de triglycérides a significativement ($p < 0,001$) augmenté de près de 5,94 fois à la dose de 1,5 g/kg, de près de 3,58 fois à la dose de 3 g/kg et de près de 2,73 fois la dose de 4,5 g/kg par rapport aux valeurs observées chez les rats témoins recevant l'eau distillée. L'alcool éthylique à la dose de 1,5 g/kg/ jour a induit une augmentation du taux sérique de cholestérol total de près de 6,87 fois comparativement au taux observé chez les rats normaux. Chez les animaux traités avec l'éthanol (3 g/kg/jour) pendant 8 semaines, le taux sérique de cholestérol total exprimé en mg/dL était de $275,86 \pm 6,85$ contre $44,99 \pm 0,75$ chez les animaux témoins recevant l'eau distillée. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'alcool éthylique a induit une augmentation du taux sérique de LDL-cholestérol de près de 17,27 fois à la dose de 1,5 g/kg/jour et de près de 16,21 fois à la dose de 3 g/kg/jour par rapport aux animaux traités à l'eau distillée. Chez les rats soumis à l'éthanol 6/kg/jour pendant 3 semaines ou 9 g/kg/jour pendant 2 semaines, la concentration des triglycérides a augmenté respectivement de 41,46 % ($p < 0,001$) et de 56,59 % ($p < 0,001$), celle du cholestérol total de 45,47 % ($P < 0,001$) et de 8,93 % ($p > 0,05$) et celle des LDL-cholestérol de 160,38 % ($p < 0,001$) et de 44,40 % ($p > 0,05$) par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée. L'éthanol administré aux rats normotendus à la dose de 1,5 g/kg/jour pendant 12 semaines, de 3 g/kg/jour pendant 8 semaines ou de 4,5 g/kg/jour a induit respectivement une augmentation de la concentration en HDL-cholestérol de 149,19 % ($p < 0,001$), de 86,67 % ($p < 0,001$) et de 14,85 % ($p > 0,05$) par rapport aux rats traités à l'eau distillée. Le taux de HDL-cholestérol a diminué de 20,91 % ($p > 0,05$) et de 28,72 % ($p > 0,05$) chez les animaux qui ont reçu l'éthanol 6 g/kg/jour pendant 3 semaines ou 9 g/kg/jour pendant 2 semaines respectivement par rapport aux rats témoins. Par rapport aux rats témoins qui recevaient l'eau distillée, l'alcool éthylique a induit une augmentation significative de l'index athérogène à toutes les doses.

Tableau XXIV: Effets de la prise quotidienne d'une dose d'éthanol sur le profil lipidique

	Cholestérol (mg/dL)	Triglycérides (mg/dL)	HDL cholestérol (mg/dL)	LDL cholestérol (mg/dL)	Index athérogène
ED (10 mL/kg)	50,81 ± 2,32	30,25 ± 0,14	31,10 ± 1,63	13,66 ± 1,54	0,63 ± 0,02
EtOH (1,5 g/kg)	349,42 ± 8,93 ^a	179,86 ± ,85 ^a	77,50 ± 2,70 ^b	235,95 ± 10,49 ^a	3,50 ± 0,33 ^a
ED (10 mL/kg)	44,99 ± 0,75	28,34 ± 0,60	26,55 ± 0,39	12,77 ± 1,14	0,69 ± 0,11
EtOH (3 g/kg)	275,86 ± 6,85 ^a	101,46 ± 6,14 ^a	48,50 ± 0,28 ^b	207,06 ± 7,42 ^a	4,68 ± 0,27 ^a
ED (10 mL/kg)	50,08 ± 0,64	24,28 ± 2,14	20,20 ± 0,97	25,02 ± 0,92	1,47 ± 0,16
EtOH (4,5 g/kg)	66,81 ± 0,37 ^a	66,41 ± 3,61 ^a	23,20 ± 0,64	30,33 ± 0,66	1,87 ± 0,21 ^b
ED (10 mL/kg)	48,88 ± 0,84	28,53 ± 0,16	27,25 ± 0,71	15,93 ± 0,89	0,79 ± 0,01
EtOH (6 g/kg)	71,11 ± 1,19 ^a	40,36 ± 1,32 ^a	21,55 ± 0,82	41,48 ± 1,34 ^a	2,29 ± 0,40 ^a
ED (10 mL/kg)	47,32 ± 1,04	27,05 ± 0,37	23,85 ± 1,04	18,06 ± 1,73	0,98 ± 0,06
EtOH (9 g/kg)	51,55 ± 2,36	42,36 ± 0,54 ^a	17,00 ± 1,95	26,08 ± 3,06	2,03 ± 0,12 ^a

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats, ^bp < 0,01, ^ap < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée. **ED:** Eau distillée, **EtOH:** Ethanol. **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

III.1.4.3.2 Effets de la prise d'éthanol sur quelques marqueurs des fonctions hépatique et rénale

Le tableau XXV montre les effets de l'éthanol 40° administré aux doses respectives de 1,5; 3; 4,5; 6 et 9 g/kg/jour sur les taux sériques de créatinine, de phosphatase alcaline (ALP) et de γ -glutamyl-transférase (GGT) ainsi que sur les activités de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT). L'alcool éthylique a induit une augmentation significative (p < 0,01) du taux de créatinine de 34,42 % et 17,39 % chez les animaux qui ont reçu respectivement les doses de 4,5 et de 6 g/kg par rapport aux animaux témoins traités à l'eau distillée. L'administration quotidienne des différentes doses d'éthanol dans le présent travail a entraîné une augmentation significative du taux de l'ASAT, de l'ALAT, de l'ALP et de la GGT par rapport aux rats témoins. Chez les rats soumis à l'éthanol (1,5 g/kg) pendant douze semaines, l'augmentation de l'activité de ces marqueurs hépatiques était de 250,78 % (p < 0,001) pour l'ALAT, de 18,63 % (p > 0,05) pour l'ALP et de 97,88 % (p < 0,01) pour la GGT. L'activité de l'ASAT chez les rats qui ont été traités à l'éthanol (1,5

g/kg) pendant douze semaines a diminué de 65,63 % ($p < 0,001$) par rapport à leurs témoins. A la dose de 9 g/kg, l'éthanol 40° administré quotidiennement aux rats pendant deux semaines a causé une augmentation de l'activité de l'ASAT de 141,44 % ($p < 0,001$), de l'ALAT de 180,18 % ($p < 0,001$), de l'ALP de 65,97 % ($p < 0,01$) et de la GGT de 311,36 % ($p < 0,01$) comparativement à leurs témoins respectifs traités à l'eau distillée.

Tableau XXV: Effets de la prise quotidienne d'une dose d'éthanol sur quelques paramètres hépatiques et rénal

	Créatinine (mg/dL)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
ED (10 mL/kg)	0,88 ± 0,06	47,96 ± 0,16	12,80 ± 0,45	27,42 ± 1,93	4,73 ± 0,09
EtOH (1,5 g/kg)	0,97 ± 0,07	16,48 ± 0,50 ^a	44,90 ± 1,44 ^a	32,53 ± 0,46	09,36 ± 0,51 ^β
ED (10 mL/kg)	0,91 ± 0,09	42,48 ± 0,41	14,2 ± 0,20	28 ± 0,67	3,37 ± 0,04
EtOH (3 g/kg)	0,88 ± 0,09	59,16 ± 3,92 ^γ	91,50 ± 1,70 ^a	31,99 ± 0,80	13,80 ± 0,19 ^β
ED (10 mL/kg)	0,61 ± 0,01	23,20 ± 0,17	11,50 ± 0,35	23,03 ± 0,97	4,12 ± 0,29
EtOH (4,5 g/kg)	0,82 ± 0,03 ^β	80,12 ± 2,30 ^a	52,20 ± 0,66 ^a	52,09 ± 0,40 ^a	13,43 ± 0,59 ^β
ED (10 mL/kg)	0,92 ± 0,16	36,00 ± 0,89	11,30 ± 0,25	28,51 ± 0,58	3,57 ± 0,17
EtOH (6 g/kg)	1,08 ± 0,02 ^β	131,60 ± 0,74 ^a	27,30 ± 0,68 ^a	45,88 ± 0,53 ^a	10,71 ± 0,67 ^β
ED (10 mL/kg)	0,84 ± 0,06	44,40 ± 1,16	11,10 ± 0,29	25,22 ± 1,59	2,64 ± 0, 9
EtOH (9 g/kg)	0,95 ± 0,05	107,20 ± 1,35 ^a	31,10 ± 0,05 ^a	41,86 ± 0,97 ^β	10,86 ± 0,56 ^β

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats, ^γ $p < 0,05$, ^β $p < 0,01$, ^a $p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée. **ED:** Eau distillée, **EtOH:** Ethanol. **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

III.1.4.3.4. Effets de l'éthanol sur quelques paramètres du stress oxydant

a. Effets sur l'activité de la catalase

La figure 28 montre les effets de la consommation chronique d'éthanol sur l'activité de la catalase. L'alcool administré aux doses de 1,5 et de 3 g/kg/jour a réduit la concentration en catalase respectivement de 25,05 % ($p < 0,05$) et de 66,44 % ($p < 0,001$) dans l'aorte, de 18,38 % ($p > 0,05$) et de 57,35 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 69,85 % ($p < 0,001$) et de 50,75 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 69,32 % ($p < 0,001$) et de 30,39 % ($p < 0,001$) dans le

rein par rapport aux rats animaux témoins. L'administration quotidienne de l'alcool éthylique à la dose de 4,5 g/kg pendant 6 semaines a induit une réduction significative de l'activité de la catalase de 14,28 % dans le cœur, de 25,06 % dans le foie et de 14,93 % dans le rein comparativement aux rats témoins. Dans les organes des rats traités à l'alcool aux doses respectives de 6 g/kg/jour pendant 3 semaines et de 9 g/kg/jour pendant 2 semaines, le taux de catalase a baissé significativement de 54,15 % et 34,75 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 79,89 % et 21,18 % dans le foie et de 28,96 % et 19,93 % dans le rein par rapport aux animaux témoins traités à l'eau distillée.

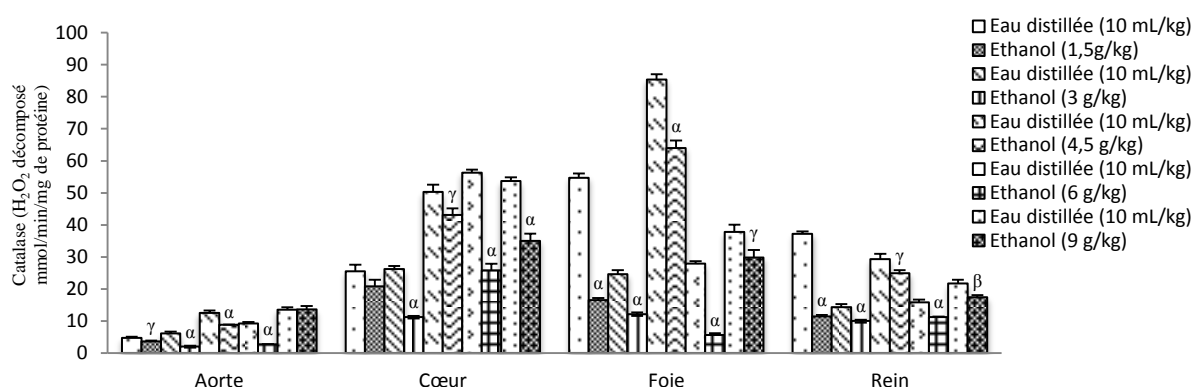


Figure 28: Effets des différentes doses d'éthanol sur l'activité de la catalase.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins correspondants traités à l'eau distillée. **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

b. Effets sur la concentration en glutathion réduit

La concentration en glutathion réduit (GSH) chez les rats traités à l'éthanol a diminué dans tous les organes investigués à l'exception du cœur des animaux qui ont reçu l'éthanol à la dose de 6 g/kg par rapport aux rats témoins (Figure 29). L'alcool éthylique (1,5 g/kg/jour) administré aux rats pendant une période expérimentale de 12 semaines a provoqué une diminution du taux de GSH de 58,81 % ($p < 0,001$) dans l'aorte, de 17,01 % ($p < 0,01$) dans le cœur, de 27,01 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 14,26 % ($p < 0,05$) dans le rein comparativement aux rats témoins ayant reçu de l'eau distillée (10 mL/kg). L'administration quotidienne de l'alcool éthylique aux doses respectives de 3 g/kg/jour pendant 8 semaines et de 4,5 g/kg/jour pendant 6 semaines a entraîné une diminution significative du taux de GSH de 39,58 % et 17,45 % dans l'aorte, de 57,07 % et 72,02 % dans le cœur, de 33,72 % et 72,01 % dans le foie et de 60,45 % et 73,87 % dans le rein par rapport aux rats témoins correspondants.

L'éthanol (9 g/kg) administré quotidiennement pendant deux semaines a induit une réduction significative ($p < 0,001$) du taux tissulaire de glutathion réduit de 38,84 % dans l'aorte, de 37,26 % dans le cœur, de 37,43 % dans le foie et de 40,21 % dans le rein par rapport aux rats témoins.

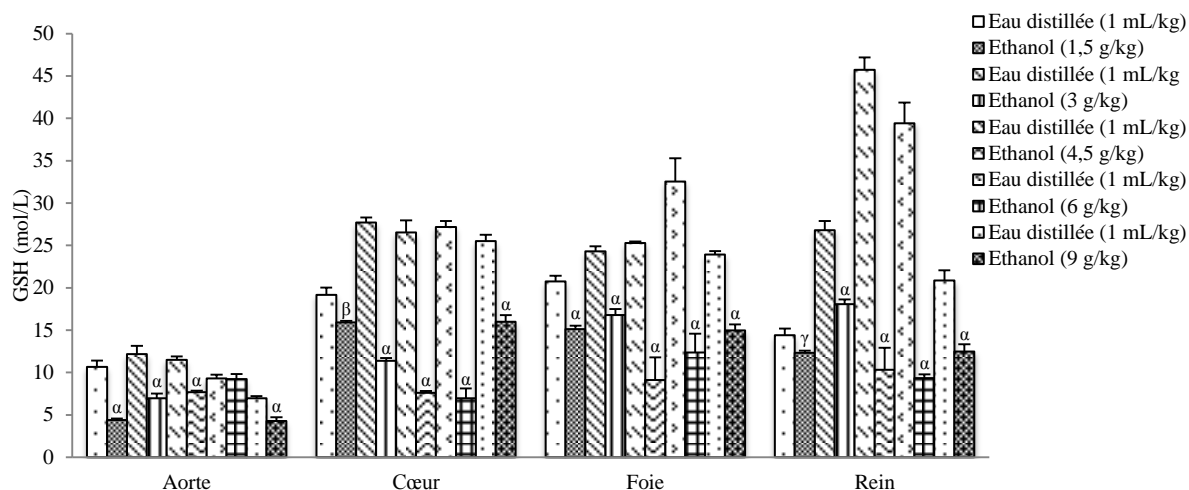


Figure 29: Effets des différentes doses d'éthanol sur la concentration en glutathion réduit.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins correspondants traités à l'eau distillée. **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

c. Effets sur l'activité de la superoxyde dismutase

La figure 30 montre que l'administration de l'éthanol (1,5 à 9 g/kg/jour) aux rats normotendus a entraîné une diminution de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) dans les différents organes investigués. Dans les organes des rats soumis à l'alcool aux doses de 1,5 g/kg/jour pendant 12 semaines et de 3 g/kg/jour pendant 8 semaines, l'activité de la SOD a baissé ($p < 0,001$) respectivement de 66,29 % et 64,52 % dans l'aorte, de 90,68 % et 60,55 % dans le cœur, de 69,76 % et 59,75 % dans le foie et de 88,00 % et 58,82 % dans le rein par rapport aux rats témoins qui ont reçu de l'eau distillée. Chez les rats qui ont reçu l'éthanol aux doses respectives de 6 g/kg/jour pendant 3 semaines et de 9 g/kg/jour pendant 2 semaines, la diminution de l'activité de la SOD était de 31,69 % et 34,57 % dans l'aorte ($p < 0,05$), de 13,20 % ($p > 0,05$) et 57,57 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 21,95 % ($p > 0,05$) et 82,60 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 27,02 % ($p < 0,05$) et 66,37 % ($p < 0,001$) dans le rein par rapport aux rats témoins.

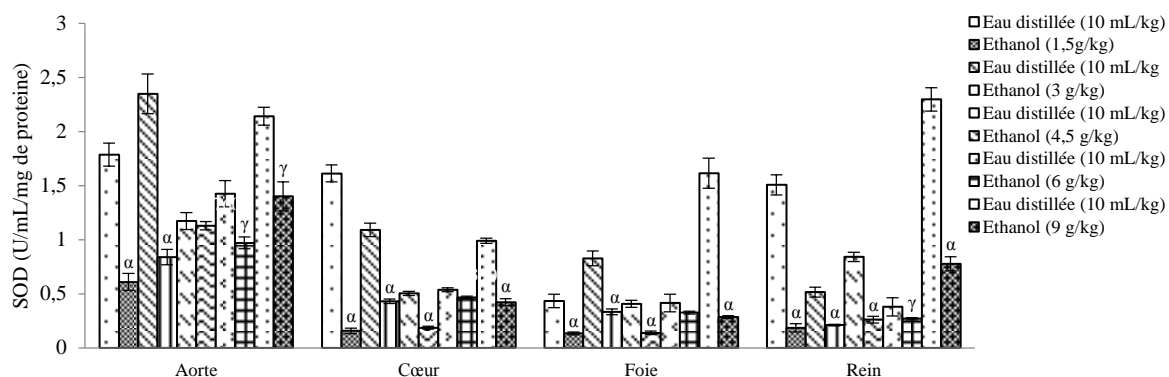


Figure 30: Effets des différentes doses d'éthanol sur l'activité de la superoxyde dismutase. Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins respectifs traités à l'eau distillée. **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

d. Effets sur le taux de malondialdéhyde

Les effets de l'administration de l'éthanol sur la peroxydation lipidique ont été déterminés en mesurant le taux tissulaire de malondialdéhyde (MDA). A l'exception du cœur des animaux ayant reçu la dose d'alcool de 3 g/kg, le taux de MDA a significativement augmenté dans les différents organes investigués des rats ayant reçu les différentes doses d'éthanol par rapport aux rats témoins (Figure 31). Dans l'aorte et le cœur, l'augmentation de la concentration en MDA était respectivement de 428,52 ($p < 0,01$) et 30,50 % ($p < 0,001$) à la dose de 1,5 g/kg, de 51,13 ($p < 0,01$) et 0,94 % ($p > 0,05$) à la dose de 3 g/kg, de 177,10 % ($p < 0,01$) et 217,73 % ($p < 0,001$) à la dose de 4,5 g/kg, de 32,88 % ($p < 0,05$) et 559,13 % ($p < 0,001$) à la dose de 6 g/kg et de 150,36 % ($p < 0,001$) et 178,87 % ($p < 0,001$) à la dose de 9 g/kg par rapport aux rats traités à l'eau distillée (10 mL/kg). La hausse du taux de MDA dans le foie et le rein des rats soumis à une prise chronique d'éthanol était respectivement de 115,64 % ($p < 0,001$) et 46,58 % ($p < 0,001$) à la dose de 1,5 g/kg, de 66,21 % ($p < 0,001$) et 107,51 % ($p < 0,001$) à la dose de 3 g/kg, de 83,71 % ($p < 0,001$) et 79,24 % ($p < 0,001$) à la dose de 4,5 g/kg, de 367,84 % ($p < 0,001$) et 67,27 % ($p < 0,001$) à la dose de 6 g/kg et de 20,34 % ($p < 0,001$) et 17,10 % ($p < 0,05$) à la dose de 9 g/kg par rapport aux rats témoins ayant reçu de l'eau distillée.

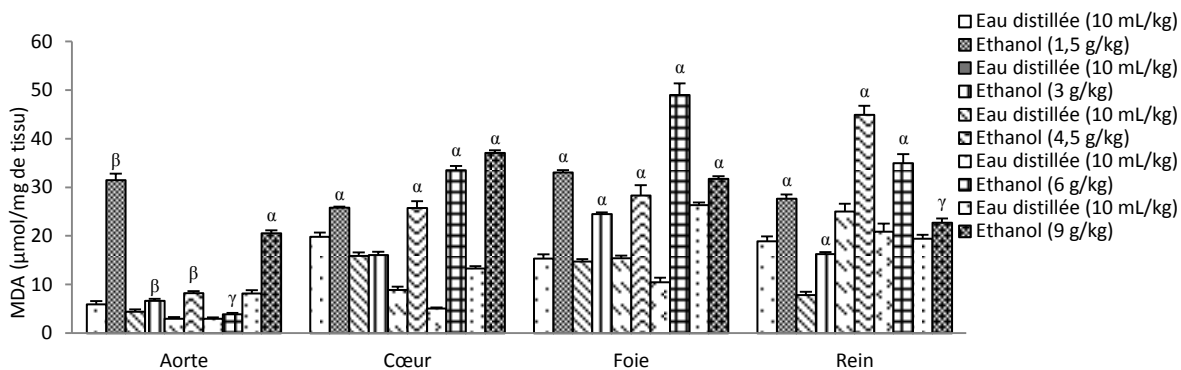


Figure 31: Effets des différentes doses d'éthanol sur le taux de malondialdéhyde.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins respectifs traités à l'eau distillée. **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

e. Effets sur la concentration de nitrites

La figure 32 récapitule les effets de la consommation de l'alcool éthylique sur le taux de nitrites dans quelques organes. Les résultats montrent que le taux de nitrites dans les différents tissus investigués a significativement diminué par rapport aux témoins respectifs. La plus petite dose (1,5 g/kg) d'éthanol administrée quotidiennement aux rats pendant 12 semaines a induit une réduction significative ($p < 0,001$) du taux de nitrites de 50,47 % dans l'aorte, de 41,41 % dans le cœur, de 66,90 % dans le foie et de 18,67 % dans le rein comparativement aux rats témoins recevant l'eau distillée. Chez les rats qui ont reçu la dose quotidienne de 9 g/kg d'éthanol pendant 2 semaines, la baisse de la concentration en nitrites était de 11,43 % ($p < 0,05$) dans l'aorte, de 7,58 % ($p < 0,05$) dans le cœur, de 43,98 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 65,31 % ($p < 0,001$) dans le rein comparée aux rats ayant reçu quotidiennement de l'eau distillée pendant la même période expérimentale.

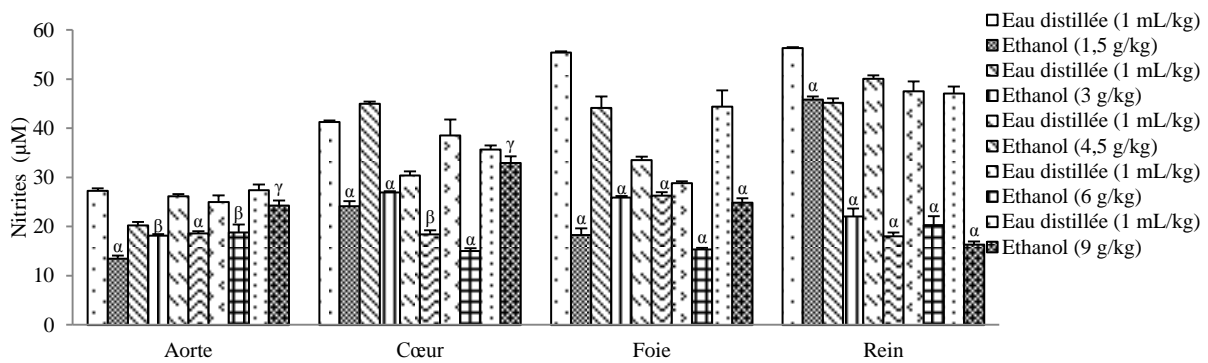


Figure 32: Effets des différentes doses d'éthanol sur le taux de nitrites.

Chaque valeur représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins respectifs traités à l'eau distillée. **Durée des différents traitements:** Ethanol (1,5 g/kg) 12 semaines, Ethanol (3 g/kg) 8 semaines, Ethanol (4,5 g/kg) 6 semaines, Ethanol (6 g/kg) 3 semaines, Ethanol (9 g/kg) 2 semaines.

III.1.5. Effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur l'activité cardiovasculaire des rats traités à l'alcool éthylique

L'alcool éthylique à la dose de 6 g/kg/jour est capable en trois semaines de provoquer chez les rats normotendus une hypertension artérielle (pression artérielle systolique supérieure à 180 mm Hg et pression artérielle diastolique supérieure à 160 mm Hg) accompagnée des perturbations métaboliques. Le choix de cette dose pour l'évaluation des effets cardiovasculaires de l'extrait aqueux est aussi dû au fait que celle-ci n'a entraîné aucune mortalité par rapport à la dose de 9 g/kg qui a provoqué un taux de mortalité de 33,33 % lors du screening. Dans cette étude préliminaire, l'administration en dose unique quotidienne de l'alcool éthylique 9 g/kg a provoqué un affaiblissement général des animaux survivants se traduisant par une incapacité de s'alimenter et de se mouvoir. Cet état de fatigue générale a perduré pendant 24 heures.

III.1.5.1. Effets préventifs de *Jateorhiza macrantha* sur l'hypertension artérielle induite chez le rat par la consommation d'éthanol

III.1.5.1.1. Effets sur le poids corporel des animaux

L'administration de l'alcool éthylique (6 g/kg) aux rats normotendus pendant 3 semaines a réduit le poids corporel des animaux de 13,46 % ($p < 0,05$) par rapport à leur poids initial (Tableau XXVI). Le poids corporel des rats a significativement augmenté de 69,28 % ($p < 0,001$) chez les rats témoins qui ont reçu de l'eau distillée et de 17,89 % ($p < 0,05$) chez ceux qui ont reçu en plus de l'éthanol, le captoril (20 mg/kg). Le poids corporel a augmenté

de 17,18 % ($p < 0,01$) et de 13,22 % ($p < 0,05$) par rapport au poids initial chez les animaux qui ont reçu en plus de l'éthanol (6 g/kg), l'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg.

Tableau XXVI: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur le poids corporel des rats soumis l'éthanol (6 g/kg/jour) pendant 3 semaines

	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (6 g/kg)	Ethanol (6 g/kg) + captopril (20 mg/kg)	Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)
Poids initial (g)	162,80 ± 2,77	167,80 ± 6,28	159,41 ± 2,56	160,00 ± 2,73	162,74 ± 2,83
Poids final (g)	275,60 ± 1,93 ^a	145,20 ± 8,34 ^γ	187,93 ± 2,88 ^a	187,50 ± 7,65 ^β	184,27 ± 6,93 ^γ

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., $n = 5$ rats, ^γ $p < 0,05$, ^β $p < 0,01$, ^a $p < 0,001$ différence significative par rapport poids initial des rats.

III.1.5.1.2 Effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque

Le tableau XXVII montre les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque des rats soumis à une consommation d'alcool éthylique. Les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne des rats qui ont reçu quotidiennement de l'alcool éthylique 40° (6 g/kg) pendant 3 semaines ont augmenté ($p < 0,001$) respectivement de 57,82 %, de 89,03 % et de 76,72 % par rapport aux animaux témoins qui recevaient l'eau distillée. L'extrait aqueux de *J. macrantha* (150 et 300 mg/kg) tout comme le captopril (20 mg/kg) administrés concomitamment avec l'alcool éthylique a significativement ($p < 0,001$) inhibé l'augmentation de la pression artérielle par rapport aux animaux témoins hypertendus. Aux doses respectives de 150 et 300 mg/kg, l'extrait de plante a réduit par rapport aux rats témoins négatifs soumis uniquement à l'alcool éthylique la pression artérielle systolique de 33,98 % et 35,38 %, la pression artérielle diastolique de 35,79 % et 40,89 % et la pression artérielle moyenne de 35,15 % et 38,95 %.

L'administration de l'éthanol a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque moyenne des rats de 14,06 % ($p < 0,05$) comparativement aux animaux témoins neutres qui recevaient de l'eau distillée. Chez les rats qui ont reçu en plus de l'éthanol, l'extrait de plante à la dose de 300 mg/kg ou le captopril (20 mg/kg), la fréquence cardiaque moyenne était respectivement inférieure ($p < 0,05$) de 3,83 % et de 5,20 % par rapport aux rats témoins hypertendus.

Tableau XXVII: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur certains paramètres hémodynamiques

	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (6 g/kg)	Ethanol (6 g/kg) + captopril (20 mg/kg)	Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)
PAS	116,26 ± 2,43	183,49 ± 3,71 ^a	121,06 ± 2,92 ^a	121,13 ± 3,69 ^a	118,56 ± 2,10 ^a
PAD	88,86 ± 2,27	168,02 ± 2,93 ^a	100,40 ± 2,70 ^{γa}	107,88 ± 4,23 ^{βa}	99,30 ± 1,69 ^a
PAM	97,99 ± 0,97	173,17 ± 3,16 ^a	107,29 ± 2,31 ^{γa}	112,30 ± 4,01 ^{βa}	105,72 ± 1,68 ^{γa}
FC	320 ± 3	365 ± 4 ^γ	346 ± 1 ^{αc}	360 ± 3 ^α	351 ± 2 ^{αc}

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats, ^γp < 0,05 différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée; ^cp < 0,05, ^bp < 0,01 différence significative par rapport aux rats traités uniquement à l'éthanol (6 g/kg). **PAS**: pression artérielle systolique (mm Hg), **PAD**: pression artérielle diastolique (mm Hg), **PAM**: pression artérielle moyenne (mm Hg), **FC**: fréquence cardiaque (battements/minute).

III.1.5.1.3. Effets sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme

La figure 33 présente le tracé original de l'électrocardiogramme (ECG) d'un rat normotendu (A) et celui d'un rat soumis à une consommation quotidienne d'alcool éthylique à la dose de 6 g/kg pendant trois semaines (B). Cette figure montre que l'alcool éthylique a induit par rapport au rat normal une augmentation de l'amplitude de l'onde P, du complexe QRS et de l'onde T.

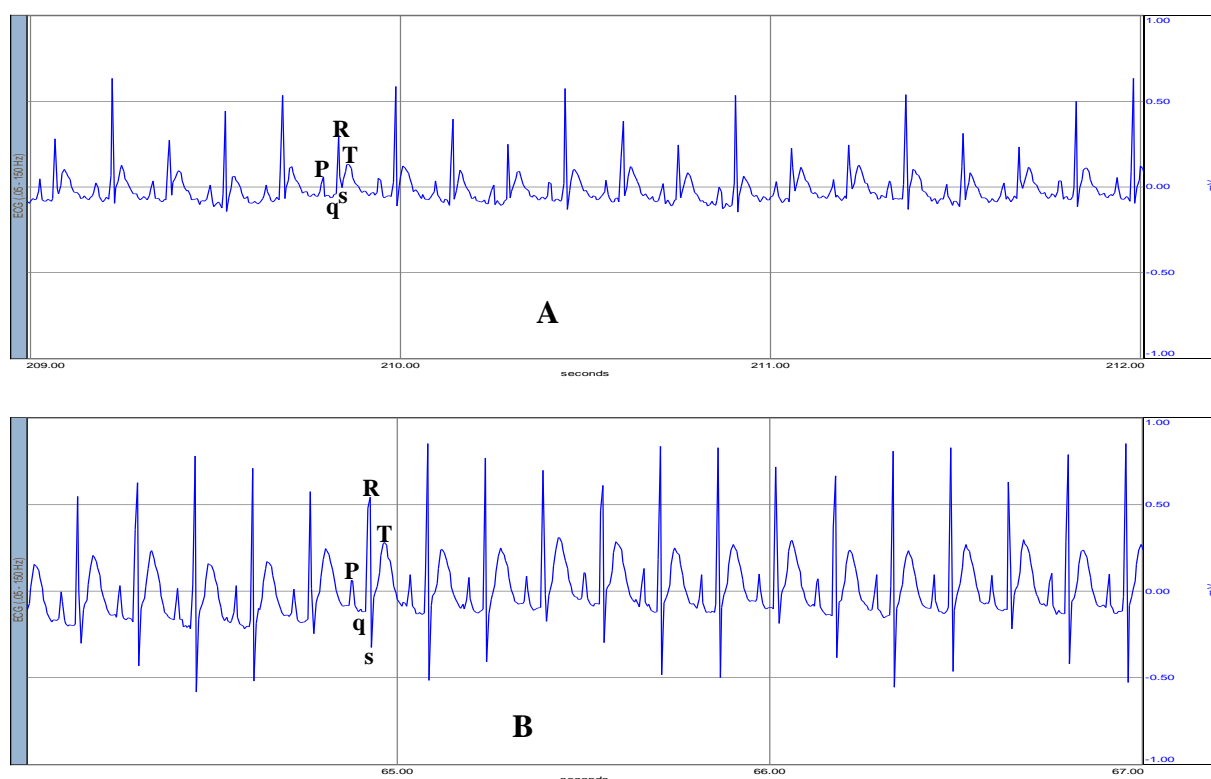


Figure 33: Tracés originaux de l'électrocardiogramme d'un rat normotendu (A) et d'un rat traité avec l'alcool éthylique pendant trois semaines (B).

L'administration de l'alcool éthylique (6 g/kg) aux rats normotendus pendant trois semaines a provoqué une augmentation significative ($p < 0,01$) de la durée de l'intervalle QT de 42,85 % et celle du segment ST de 55,55 % par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée (Tableau XXVIII). Par rapport aux rats témoins normotendus, l'alcool a induit une diminution de 17,85 % ($p > 0,05$) de la durée du complexe QRS. Chez les rats traités concomitamment avec l'alcool éthylique et l'extrait aqueux (300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) pendant la même période expérimentale, il a été observé que la durée de l'intervalle QT ainsi que celle du segment ST sont respectivement inférieures ($p < 0,05$) par rapport aux rats traités uniquement avec l'alcool éthylique. L'extrait à la dose de 300 mg/kg a diminué par rapport aux rats recevant uniquement l'éthanol de 13,33 % la durée de l'intervalle QT et de 21,42 % la durée du segment ST. La durée du complexe QRS chez les animaux ayant reçu simultanément l'éthanol et l'extrait de plante est proche de celle observée chez les rats témoins normaux.

L'administration de l'alcool éthylique a aussi induit par rapport aux rats témoins une augmentation de l'amplitude de l'onde P de 50 % ($p < 0,01$), du complexe QRS de 38,23 % ($p < 0,05$) et de l'onde T de 72,72 % ($p < 0,01$). L'extrait de *J. macrantha* ou le captopril a diminué significativement par rapport aux animaux témoins traités uniquement à l'alcool éthylique l'amplitude de l'onde P, du complexe QRS et de l'onde T. Chez les rats qui recevaient en plus de l'alcool éthylique, l'extrait de plante à la dose de 300 mg/kg, il a été observé une réduction de l'amplitude de l'onde P de 33,33 % ($p < 0,01$), du complexe QRS de 21,27 % ($p < 0,05$) et de l'onde T de 26,31 % ($p < 0,05$) par rapport aux rats traités exclusivement avec l'éthanol (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme chez les rats traités avec l'alcool éthylique

	Durée (ms)						Amplitude (mV)		
	Onde P	Segment PR	Intervalle QRS	Intervalle QT	Segment ST	Onde T	Onde P	Complexe QRS	Onde T
ED	5 ± 0	47 ± 3	28 ± 3	42 ± 2	27 ± 3	5 ± 0	0,04 ± 0,00	0,34 ± 0,01	0,11 ± 0,01
EtOH	5 ± 0	45 ± 0	23 ± 2	60 ± 3 ^β	42 ± 2 ^β	5 ± 0	0,06 ± 0,00 ^β	0,47 ± 0,02 ^γ	0,19 ± 0,01 ^β
EtOH+ Ca	5 ± 0	40 ± 3	28 ± 3	50 ± 3 ^{βc}	32 ± 2 ^c	5 ± 0	0,03 ± 0,00 ^{γa}	0,37 ± 0,02 ^c	0,12 ± 0,01 ^b
EtOH + J. m₁	5 ± 0	48 ± 3	32 ± 2 ^c	55 ± 5 ^β	35 ± 0 ^{γc}	5 ± 0	0,05 ± 0,00 ^{γc}	0,38 ± 0,04 ^c	0,15 ± 0,00 ^{γc}
EtOH + J. m₂	5 ± 0	47 ± 2	30 ± 3 ^c	52 ± 4 ^{βc}	33 ± 3 ^c	5 ± 0	0,04 ± 0,00 ^{γb}	0,37 ± 0,02 ^c	0,14 ± 0,00 ^{γc}

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats, ^γp < 0,05, ^βp < 0,01 différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée; ^cp < 0,05, ^bp < 0,01 différence significative par rapport aux rats traités uniquement à l'éthanol (6 g/kg). ED: Eau distillée, EtOH: Ethanol, Ca: Captopril (20 mg/kg), J. m₁: Extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* (150 mg/kg), J. m₂: Extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* (300 mg/kg).

III.1.5.1.4. Effets de l'extrait sur quelques paramètres biochimiques sériques

III.1.5.1.4.1. Effets sur le profil lipidique

Le tableau XXIX montre que l'administration de l'éthanol aux rats pendant 3 semaines a entraîné comparativement aux animaux traités à l'eau distillée une augmentation significative (p < 0,001) du taux de cholestérol total de 45,47 %, de triglycérides de 41,46 % et de LDL-cholestérol de près de 2,60 fois. L'alcool éthylique a induit une diminution du taux de HDL-cholestérol de 20,91 % (p < 0,001) par rapport aux rats témoins neutres. L'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg tout comme le captopril (20 mg/kg) a significativement amélioré par rapport aux rats soumis à une consommation chronique d'alcool éthylique le profil lipidique. Chez les animaux qui ont reçu en plus de l'alcool l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* aux doses respectives de 150 et 300 mg/kg, il a été noté une diminution significative du taux de cholestérol total de 8,62 % et 29,48 %, des triglycérides de 48,98 % et 54,31 % et des LDL-cholestérol de 23,79 % et 62,75 % comparativement aux animaux aux animaux soumis uniquement à l'alcool éthylique. Le taux de HDL-cholestérol chez les rats qui ont reçu concomitamment l'alcool éthylique et l'extrait aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg était respectivement supérieur de 35,73 et 43,85 % (p < 0,001) à celui des rats traités uniquement à l'alcool éthylique. L'index athérogène de 0,79 ± 0,06 chez les rats témoins traités à l'eau distillée est de 2,29 ± 0,12 chez les rats qui ont

reçu l'éthanol, soit une augmentation de près de 2,89 fois ($p < 0,001$). L'index athérogène des rats qui ont reçu en plus de l'alcool éthylique, le captopril (20 mg/kg) a significativement diminué de 73,36 % par rapport à ceux qui recevaient uniquement l'alcool éthylique. L'extrait de plante administré dans les mêmes conditions que le captopril a significativement réduit l'index athérogène de 46,72 % et de 73,36 % respectivement aux doses de 150 et de 300 mg/kg par rapport aux rats recevant uniquement l'éthanol.

Tableau XXIX: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur le profil lipidique des rats soumis à l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant 3 semaines

	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (6 g/kg)	Ethanol (6 g/kg) + captopril (20 mg/kg)	Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)
Cholestérol (mg/dL)	48,88 ± 0,84	71,11 ± 1,19 ^α	50,29 ± 0,38 ^a	64,98 ± 0,34 ^{αa}	50,14 ± 0,57 ^a
Triglycérides (mg/dL)	28,53 ± 0,16	40,36 ± 1,32 ^α	23,36 ± 0,57 ^{αa}	20,59 ± 0,78 ^{αa}	18,44 ± 0,84 ^{αa}
HDL Cholestérol (mg/dL)	27,25 ± 0,71	21,55 ± 0,82 ^α	31,10 ± 1,71 ^a	29,25 ± 0,65 ^a	31,00 ± 0,47 ^{γa}
LDL Cholestérol (mg/dL)	15,93 ± 0,89	41,48 ± 1,34 ^α	14,52 ± 2,06 ^a	31,61 ± 0,59 ^{αa}	15,45 ± 0,71 ^a
Index athérogène	0,79 ± 0,06	2,29 ± 0,12 ^α	0,61 ± 0,01 ^{αa}	1,22 ± 0,01 ^{αa}	0,61 ± 0,04 ^{αa}

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., $n = 5$ rats, ^γ $p < 0,05$, ^α $p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée; ^a $p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats traités uniquement à l'éthanol (6 g/kg).

III.1.5.1.4.2 Effets sur quelques marqueurs de la fonction hépatique et rénale

Les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur quelques marqueurs de la fonction hépatique et rénale ont été évalués par la détermination des taux sériques de l'ASAT, de l'ALAT, de la GGT, de l'ALP et de la créatinine. Le tableau XXX montre qu'à l'exception de la créatinine, les concentrations de ces différents paramètres ont augmenté significativement ($p < 0,001$) chez les rats rendus hypertendus par l'éthanol par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée. L'extrait de plante a réduit significativement et de manière dose dépendante les taux de ces marqueurs hépatique et rénal par rapport au groupe ayant reçu l'éthanol seul. A la dose de 300 mg/kg, l'extrait a diminué la valeur sérique de la créatinine de 17,59 %, de l'ASAT de 72,03 %, de l'ALAT de 49,81 %, de la GGT de 50,42 % et de l'ALP de 35,06 % comparativement aux rats soumis uniquement à l'alcool.

Tableau XXX: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur quelques paramètres hépatique et rénal chez les rats traités à l'éthanol pendant 3 semaines

	Eau distillée (10 mL/kg)	Ethanol (6 g/kg)	Ethanol (6 g/kg) + captopril (20 mg/kg)	Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)
Créatinine (mg/dL)	0,92 ± 0,16	1,08 ± 0,03	0,88 ± 0,07 ^{γb}	0,94 ± 0,02 ^b	0,89 ± 0,02
ASAT (U/L)	36,00 ± 0,89	131,60 ± 0,74 ^α	37,24 ± 0,17 ^a	42,60 ± 0,87 ^{αa}	36,80 ± 0,24 ^{γa}
ALAT (U/L)	11,30 ± 0,25	27,30 ± 0,68 ^α	11,70 ± 0,25 ^a	16,80 ± 0,71 ^{αa}	13,70 ± 0,40 ^{βa}
ALP (U/L)	28,51 ± 0,78	45,88 ± 0,53 ^α	30,89 ± 0,97 ^a	31,99 ± 0,76 ^{γa}	29,79 ± 0,98 ^a
GGT (U/L)	3,57 ± 0,17	10,71 ± 0,67 ^α	4,68 ± 0,29 ^a	5,79 ± 0,59 ^{βa}	5,31 ± 0,40

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats, ^γp < 0,05, ^αp < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée ; ^bp < 0,01, ^ap < 0,001 différence significative par rapport aux rats traités uniquement à l'éthanol (6 g/kg). **ASAT:** aspartate aminotransférase, **ALAT:** alanine aminotransférase, **ALP:** phosphatase alcaline, **GGT:** γ-glutamyl-transférase.

III.1.5.1.4.3 Effets sur quelques paramètres du statut oxydatif

a. Effets sur l'activité de la catalase

L'alcool éthylique à la dose de 6 g/kg administré quotidiennement aux rats pendant une période expérimentale de 3 semaines a entraîné une réduction significative de l'activité de la catalase de 71,02 % dans l'aorte, de 54,15 % dans le cœur, de 79,89 % dans le foie et de 28,96 % dans le rein par rapport aux rats témoins normotendus (Figure 34). L'extrait aqueux (150 et 300 mg/kg) et le captopril (20 mg/kg) ont entraîné par rapport aux rats soumis à une prise chronique de l'alcool éthylique une augmentation significative de la concentration en catalase dans tous les tissus investigués. Par rapport aux rats soumis uniquement à l'alcool éthylique pendant trois semaines, le captopril a induit une augmentation (p < 0,001) de l'activité de la catalase de 164,66 % dans l'aorte, de 56,57 % dans le cœur, de 757,32 % dans le foie et de 236,42 % dans le rein. L'activité de la catalase (H₂O₂ décomposé mmol/min/mg de protéine) de 2,66 ± 0,13 dans l'aorte, de 25,77 ± 2,06 dans le cœur, de 5,60 ± 0,55 dans le foie et de 11,23 ± 0,19 dans le rein des animaux témoins traités uniquement à l'éthanol était de 7,90 ± 0,89 dans l'aorte, de 61,22 ± 1,26 dans le cœur, de 43,72 ± 2,07 dans le foie et de

24,13 ± 1,57 dans le rein chez les rats traités concomitamment avec l'alcool éthylique et l'extrait de plante à la dose de 300 mg/kg.

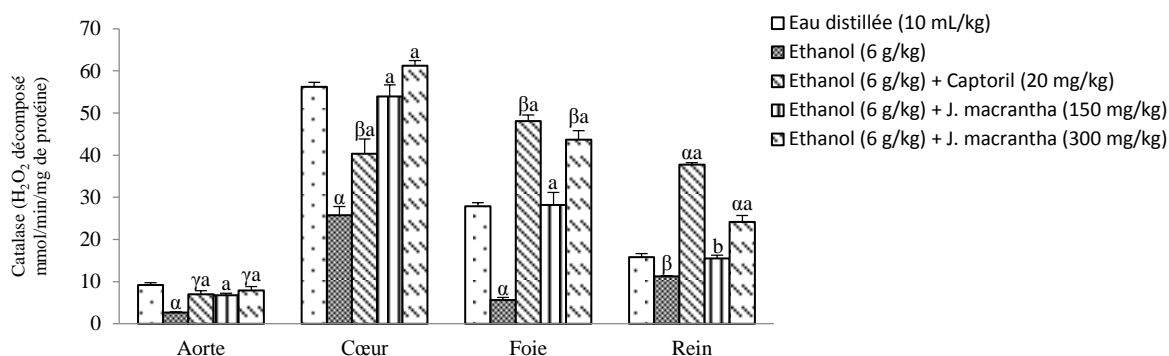


Figure 34: Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur l'activité de la catalase chez les rats soumis à l'alcool éthylique.

Chaque point représente la moyenne ± E.S.M., n = 5 rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée; $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats traités à uniquement l'éthanol (6 g/kg).

b. Effets sur l'activité de la superoxyde dismutase

Chez les rats soumis à l'éthanol seul, l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) est inférieure de 31,69 % ($p < 0,05$) dans l'aorte par rapport aux rats normotendus. Dans le cœur, le foie et le rein des animaux soumis à l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant 3 semaines, il a été observé une diminution non significative ($p > 0,05$) de l'activité de la SOD par rapport aux animaux témoins ayant reçus de l'eau distillée. L'activité de la SOD (U/mL/mg de protéine) de $0,46 \pm 0,01$ dans le cœur et de $0,32 \pm 0,01$ dans le foie des rats traités à l'alcool éthylique pendant 3 semaines était de $0,67 \pm 0,07$ et $1,02 \pm 0,08$ dans le cœur et de $0,54 \pm 0,07$ et $1,08 \pm 0,12$ dans le foie des animaux ayant reçu simultanément l'alcool éthylique et l'extrait de plante aux doses respectives de 150 et 300 mg/kg. Par rapport aux animaux ayant reçu l'éthanol (6 g/kg), le captopril (20 mg/kg) a entraîné une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'activité de la SOD de près de 1,71 fois dans le cœur, 2,28 fois % dans le foie et 2,33 fois dans le rein (Figure 35).

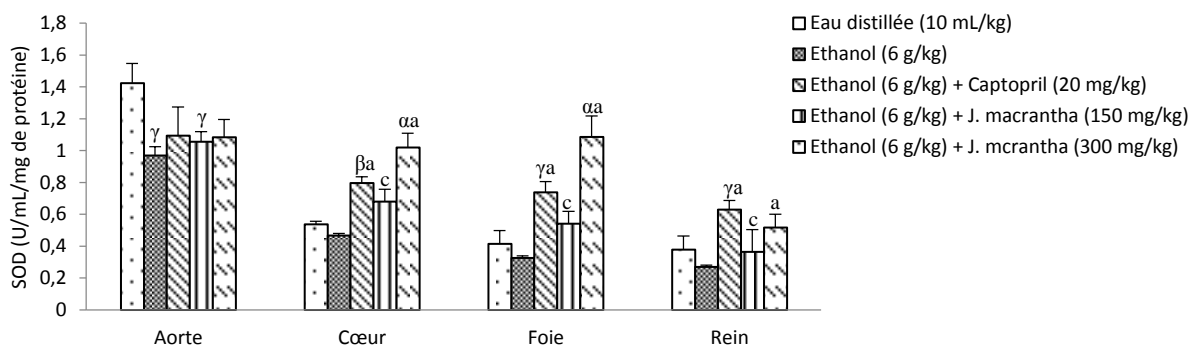


Figure 35: Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur l'activité de la superoxyde dismutase chez les rats soumis à l'alcool éthylique.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée ; $^c p < 0,05$, $^b p < 0,01$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats traités uniquement à l'éthanol (6 g/kg).

c. Effets sur le taux de glutathion réduit

L'administration de l'éthanol (6 g/kg) aux rats a provoqué une baisse significative ($p < 0,001$) du taux de glutathion réduit (GSH) de 74,42 % dans le cœur, de 61,99 % dans le foie et de 76,35 % dans le foie par rapport aux animaux témoins (Figure 36). La prise concomitante de l'extrait de plante et de l'alcool éthylique a entraîné une hausse significative de la concentration de GSH dans ces différents tissus par rapport aux rats traités uniquement à l'alcool. Le taux de GSH (mol/L) de $6,95 \pm 1,16$ dans le cœur, $12,36 \pm 2,22$ dans le foie et $9,32 \pm 0,46$ dans le rein des animaux traités uniquement à l'alcool éthylique était de $34,41 \pm 0,69$ dans le cœur, $38,03 \pm 1,56$ dans le foie et de $45,28 \pm 0,99$ dans le rein des animaux ayant reçu en même temps l'alcool éthylique (6 g/kg) et l'extrait de plante à la dose de 300 mg/kg. Chez les animaux ayant reçu le captopril (20 mg/kg) et l'alcool éthylique pendant la même durée expérimentale de 3 semaines, le taux tissulaire de GSH était de $40,93 \pm 1,47$ dans le cœur, $32,96 \pm 2,65$ dans le foie et de $40,57 \pm 1,53$ dans le rein.

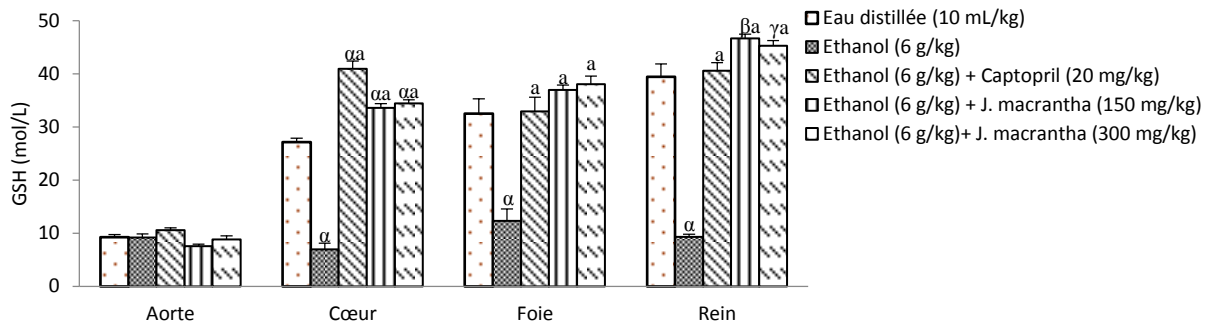


Figure 36: Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur le taux de glutathion réduit chez les rats soumis à l'alcool éthylique pendant 3 semaines.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats contrôles traités à l'eau distillée ; $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats traités uniquement à l'éthanol (6 g/kg).

d. Effets sur la concentration en malondialdéhyde

La consommation quotidienne d'alcool éthylique (6 g/kg) pendant 3 semaines a entraîné par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée une augmentation significative ($p < 0,001$) de la concentration en malondialdéhyde (MDA) dans l'aorte, le cœur, le foie et le rein (Figure 37). Le captopril (20 mg/kg) administré en même temps avec l'alcool éthylique (6 g/kg) a induit par rapport aux animaux soumis uniquement à l'alcool éthylique une diminution significative ($p < 0,001$) du taux tissulaire de MDA de 70,39 % dans l'aorte, de 64,80 % dans le cœur, de 85,56 % dans le foie et de 43,87 % dans le rein. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'extrait aqueux de *J. macrantha* a entraîné comparativement aux animaux traités uniquement à l'alcool éthylique une diminution significative et dose dépendante du taux de MDA dans les différents tissus étudiés. Au niveau du cœur, la concentration de MDA a diminué de 72,04 % à la dose de 150 mg/kg et de 82,52 % à la dose de 300 mg/kg. Dans le rein, le taux de MDA a diminué de 48,49 % et de 54,65 % respectivement chez les rats qui ont reçu en plus de l'alcool éthylique l'extrait aux doses de 150 et de 300 mg/kg.

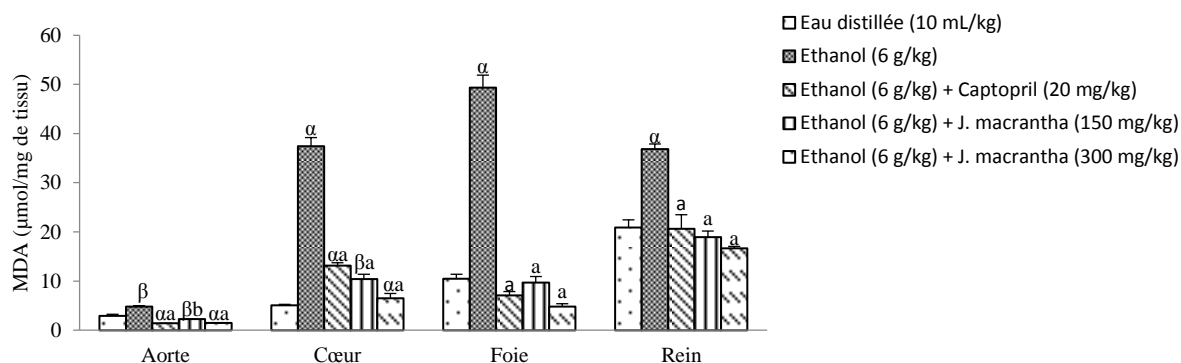


Figure 37: Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur le taux de malondialdéhyde chez les rats soumis à l'alcool éthylique pendant 3 semaines.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée ; $^b p < 0,01$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats traités uniquement à l'éthanol (6 g/kg).

e. Effets sur le taux de nitrites

Chez les rats traités uniquement à l'éthanol pendant 3 semaines, le taux des nitrites a diminué de 24,60 % ($p < 0,05$) dans l'aorte, de 60,90 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 46,72 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 57,30 % ($p < 0,001$) dans le rein par rapport aux rats témoins normotendus (Figure 38). L'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* administré concomitamment avec l'éthanol a augmenté de manière significative et dose dépendante le taux de nitrites dans les différents organes investigués par rapport aux rats recevant uniquement l'alcool éthylique. Par rapport aux animaux traités uniquement à l'alcool, le captopril (20 mg/kg) et l'extrait de plante (300 mg/kg) ont induit une augmentation du taux de nitrites respectivement de 23,97 % et de 96,39 % dans l'aorte. Le taux de nitrites (μM) de $15,08 \pm 0,52$ dans le cœur, $15,37 \pm 0,28$ dans le foie et de $20,31 \pm 1,79$ dans le rein des animaux traités à l'alcool éthylique (6 g/kg) était de $43,42 \pm 7,73$ dans le cœur, $34,54 \pm 1,45$ dans le foie et de $53,51 \pm 2,18$ dans le rein des rats traités en même temps avec l'alcool éthylique (6 g/kg) et l'extrait aqueux *J. macrantha* (300 mg/kg). La concentration des nitrites (μM) dans ces organes était de $40,68 \pm 2,79$ dans le cœur, $30,62 \pm 0,71$ dans le foie et de $55,25 \pm 1,05$ dans le rein chez les animaux traités à l'éthanol (6 g/kg) et au captopril (20 mg/kg).

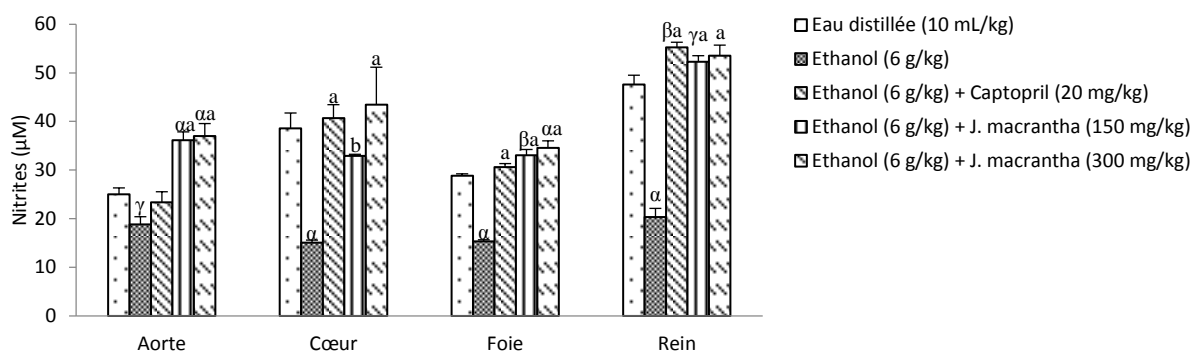


Figure 38: Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur le taux de nitrites chez les rats soumis à l'alcool pendant 3 semaines.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée; $^b p < 0,01$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats traités uniquement à l'éthanol (6 g/kg).

III.1.5.2. Effets curatifs de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur l'hypertension artérielle induite chez le rat par l'éthanol

III.1.5.2.1. Effets sur le poids corporel des rats hypertendus

Le tableau XXXI récapitule les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur la masse pondérale des rats rendus hypertendus par une consommation chronique d'alcool éthylique. Le poids corporel des rats témoins neutres soumis à l'eau distillée pendant six semaines est passé de $172,44 \pm 6,53$ g à la troisième semaine à $222,00 \pm 5,71$ g au terme de la période expérimentale de six semaines, soit une augmentation de 28,74 % ($p < 0,05$). Chez les rats hypertendus qui ont reçu quotidiennement pendant trois semaines les différents traitements, il apparaît qu'au terme de la période expérimentale, le poids corporel a augmenté significativement ($p < 0,05$) de 22,28 %, 15,56 %, 22,48 % et de 26,21 % respectivement chez les rats rendus hypertendus qui ont reçu de l'eau distillée (10 mL/kg), l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) par rapport au poids respectif mesuré à la troisième semaine.

Chez les rats hypertendus traités quotidiennement avec l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant trois semaines, le poids corporel de $134,40 \pm 3,64$ g est passé à $120,20 \pm 4,58$ g au terme de l'expérimentation, soit une réduction de 10,56 % ($p < 0,05$). Chez les rats hypertendus traités avec l'éthanol (6 g/kg) pendant trois semaines, l'adjonction du captopril (20 mg/kg) ou de l'extrait aqueux (150 et 300 mg/kg) n'a pas provoqué de variation significative du poids corporel au terme de la période expérimentale par rapport au poids corporel.

Tableau XXXI: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* en traitement curatif sur le poids corporel des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol

	Poids (g) semaine 3	Poids (g) semaine 6
Témoin neutre	172,44 ± 6,53	222,00 ± 5,71 ^y
Eau distillée (10 mL/kg)	141,80 ± 4,76	173,40 ± 5,65 ^y
captopril (20 mg/kg)	135,80 ± 5,98	171,91 ± 5,58 ^y
<i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	145,20 ± 2,92	167,80 ± 2,95 ^y
<i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)	141,40 ± 2,73	173,20 ± 3,45 ^y
Ethanol (6 g/kg)	134,40 ± 3,64	120,20 ± 4,58 ^y
Ethanol (6 g/kg) + captopril (20 mg/kg)	121,60 ± 5,55	127,60 ± 4,26
Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	104,80 ± 5,65	110,10 ± 10,85
Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)	120,20 ± 6,29	122,40 ± 8,78

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats ; ^yp < 0,05 différence significative par rapport aux poids enregistré à la troisième semaine. Témoin neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

III.1.5.2.2. Effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque des rats hypertendus

Le tableau XXXII présente les effets de l'administration de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* en traitement curatif sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque des rats rendus hypertendus par une consommation de l'alcool éthylique. Chez les rats témoins neutres soumis à l'eau distillée, les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne ainsi que la fréquence cardiaque étaient respectivement de 117,38 ± 2,01 mm Hg, 96,01 ± 1,85 mm Hg, 103,13 ± 1,53 mm Hg et 300 ± 6 battements par minute. Par rapport aux animaux témoins neutres, il a été observé chez les rats hypertendus qui ont reçu l'eau distillée (10 mL/kg) pendant 3 semaines une augmentation significative des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne et de la fréquence cardiaque respectivement de 24,91 %, 28,91 %, 27,39 % et 44,33 %. L'administration du captopril (20 mg/kg) aux rats rendus hypertendus par la prise quotidienne de l'alcool pendant 3 semaines et sevré pendant 3 semaines autres semaines a réduit significativement par rapport aux rats témoins hypertendus soumis à l'eau distillée la pression artérielle systolique de 16,23 %, la pression artérielle diastolique de 15,84 %, la pression artérielle moyenne de 16,00 % et la fréquence cardiaque de 12,93 %. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg a provoqué par rapport aux rats hypertendus qui recevaient l'eau distillée une diminution de la pression artérielle systolique de 14,24 % et de 16,59 %, de la pression artérielle diastolique de 10,64 % et de 10,16 %, de la

pression artérielle moyenne de 11,98 % et de 12,55 %. La pression artérielle (systolique, diastolique ou moyenne) des animaux hypertendus traités avec l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) pendant 3 semaines n'est pas significativement différente de celle des animaux témoins neutres ayant reçu l'eau distillée pendant l'expérimentation. La fréquence cardiaque de ces animaux a diminué respectivement de 18,01 % et de 16,62 % par rapport aux rats témoins hypertendus traités avec l'eau distillée. Cette fréquence cardiaque est restée significativement élevée par rapport aux animaux témoins neutres traités à l'eau distillée pendant six semaines.

Chez les rats rendus hypertendus suite à la prise d'éthanol pendant 3 semaines, la poursuite de l'administration de l'alcool (6 g/kg) en prise quotidienne unique pendant 3 semaines supplémentaires a induit une augmentation significative de la pression artérielle systolique de 26,84 % ($p < 0,001$), de la pression artérielle diastolique de 18,13 % ($p < 0,01$) et de la pression artérielle moyenne de 21,38 % ($p < 0,01$) et une réduction de la fréquence cardiaque de 9,00 % ($p < 0,01$) par rapport aux rats témoins hypertendus qui recevaient uniquement de l'eau distillée pendant les 3 dernières semaines. Le captopril (20 mg/kg) administré aux rats hypertendus en dose unique quotidienne concomitamment avec l'alcool éthylique pendant trois semaines a induit une réduction significative de la pression artérielle systolique de 31,32 %, de la pression artérielle diastolique de 26,88 %, de la pression artérielle moyenne de 28,60 % et de la fréquence cardiaque de 11,92 % par rapport aux rats témoins hypertendus qui continuaient de recevoir l'éthanol. Chez les rats traités à l'alcool éthylique (6 g/kg), l'adjonction de l'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg a provoqué une diminution significative et dose dépendante de la pression artérielle systolique de 25,26 % et de 29,49 %, de la pression artérielle diastolique de 15,15 % et de 15,40 % et de la pression artérielle moyenne de 19,08 % et de 20,88 % par rapport aux rats soumis à uniquement l'éthanol. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'extrait a induit par rapport aux rats témoins soumis à l'éthanol pendant toute la durée de la période expérimentale une diminution significative ($p < 0,01$) de la fréquence cardiaque de 9,39 % à la dose de 150 mg/kg et de 12,43 % à la dose de 300 mg/kg. Chez ces animaux, la pression artérielle (systolique, diastolique ou moyenne) et la fréquence cardiaque sont significativement supérieures à celles des animaux témoins neutres soumis à l'eau distillée.

Tableau XXXII: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque en traitement curatif chez les rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol

Traitements	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	PAM (mm Hg)	FC (batttement/minute)
Témoin neutre	117,38 ± 2,01	96,01 ± 1,85	103,13 ± 1,53	300 ± 6
Eau distillée (10 mL/kg)	146,62 ± 5,20 ¹	123,77 ± 2,78 ¹	131,38 ± 1,72 ¹	433 ± 9 ⁰
captopril (20 mg/kg)	122,82 ± 1,90 ^{0a}	104,16 ± 5,63 ^{βa}	110,35 ± 3,95 ^{ab}	377 ± 9 ^{1ac}
<i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	125,74 ± 2,32 ^{0a}	110,59 ± 2,70 ^{γb}	115,64 ± 2,43 ^{ab}	355 ± 9 ^{2ab}
<i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)	122,29 ± 1,34 ^{0a}	111,19 ± 3,42 ^{γb}	114,89 ± 2,29 ^{ab}	361 ± 6 ^{2ab}
Ethanol (6 g/kg)	185,98 ± 3,67 ^{0a}	146,22 ± 5,33 ^{0β}	159,47 ± 3,53 ^{0β}	394 ± 11 ^{0β}
Ethanol (6 g/kg) + captopril (20 mg/kg)	127,72 ± 1,64 ^{0a}	106,91 ± 7,28 ^{γa}	113,85 ± 4,70 ^{ab}	347 ± 13 ^{2ab}
Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	138,99 ± 2,22 ^{2βa}	124,06 ± 4,79 ^{2b}	129,04 ± 3,22 ^{2γb}	357 ± 6 ^{2ab}
Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)	131,12 ± 2,08 ^{20a}	123,69 ± 2,88 ^{2b}	126,17 ± 1,72 ^{2γb}	345 ± 7 ^{2ab}

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats ; ²p < 0,05, ¹p < 0,01, ⁰p < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée; ^γp < 0,05, ^βp < 0,01, ^αp < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée; ^cp < 0,05, ^bp < 0,01, ^ap < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'éthanol. **PAS:** pression artérielle systolique, **PAD:** pression artérielle diastolique, **PAM:** pression artérielle moyenne. Témoin neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

III.1.5.2.3. Effets sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme

Le tableau XXXIII montre les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* en traitement curatif chez les rats rendus hypertendus par administration d'une dose quotidienne de 6 g/kg d'alcool éthylique 40° pendant trois semaines. Chez les rats hypertendus qui ont reçu l'eau distillée pendant trois semaines, il a été observé par rapport aux rats témoins neutres une augmentation de la durée de l'intervalle QT de 20 % (p < 0,05). L'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) administré aux rats après installation de l'hypertension artérielle a réduit de manière non significative la durée des segments PR, ST, QRS et QT par rapport aux rats hypertendus qui recevaient de l'eau distillée. L'administration quotidienne du captopril (20 mg/kg) a induit par rapport aux animaux témoins hypertendus recevant l'eau

distillée une réduction de 40 % ($p < 0,05$) de la durée du segment PR, de 20 % la durée des intervalles QRS et QT et de 24,24 % ($p > 0,05$) la durée du segment ST.

Par rapport aux rats témoins neutres soumis à l'eau distillée, une augmentation significative de l'amplitude de l'onde P de près de 3,5 fois et celui du complexe QRS de 17,14 % ($p < 0,05$) a été observée chez les rats hypertendus qui ont reçu l'eau distillée (10 mL/kg) pendant trois semaines. Le traitement des animaux rendus hypertendus avec l'extrait de plante aux doses de 150 et de 300 mg/kg a réduit l'amplitude de l'onde P de 42,85 % ($p < 0,01$) et respectivement l'amplitude du complexe QRS de 21,95 % et de 19,51 % par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée (Tableau XXXIII). Chez les rats hypertendus qui recevaient le captopril, l'amplitude de l'onde P et celle du complexe QRS ont respectivement diminué de 42,85 % ($p < 0,01$) et de 26,82 % ($p < 0,05$) par rapport aux rats témoins hypertendus. Chez les rats hypertendus qui ont reçu l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) pendant trois semaines l'amplitude de l'onde P a augmenté de près de 2 fois par rapport aux rats témoins neutres. L'amplitude de l'onde T a diminué de façon non significative chez les rats hypertendus traités avec l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) par rapport à leurs témoins recevant l'eau distillée (10 mL/kg).

Tableau XXXIII: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* en traitement curatif sur quelques paramètres de l'électrocardiogramme des rats rendus hypertendus par la consommation de l'alcool éthylique

	Durée (ms)						Amplitude (mV)		
	Onde P	Segment PR	Intervalle QRS	Intervalle QT	Segment ST	Onde T	Onde P	Complexe QRS	Onde T
TN	5 ± 0	42 ± 2	28 ± 2	45 ± 0	28 ± 3	5 ± 0	0,02 ± 0,00	0,35 ± 0,03	0,14 ± 0,00
ED	5 ± 0	50 ± 3	35 ± 3	45 ± 6	33 ± 6	5 ± 0	0,07 ± 0,00 ⁰	0,41 ± 0,02 ²	0,15 ± 0,00
Ca	5 ± 0	30 ± 5 ^γ	28 ± 2	36 ± 3 ^{2γ}	25 ± 3	5 ± 0	0,04 ± 0,00 ^{0β}	0,30 ± 0,02 ^γ	0,13 ± 0,00
J. m ₁	5 ± 0	47 ± 2	33 ± 3	38 ± 4	32 ± 3	5 ± 0	0,04 ± 0,00 ^{0β}	0,32 ± 0,01 ^γ	0,13 ± 0,00
J. m ₂	5 ± 0	45 ± 0	30 ± 3	40 ± 3	28 ± 2	5 ± 0	0,04 ± 0,01 ^{0β}	0,33 ± 0,01 ^γ	0,14 ± 0,00

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., $n = 5$ rats, ² $p < 0,05$, ⁰ $p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée, ^γ $p < 0,05$, ^β $p < 0,01$ différence significative par rapport aux rats hypertendus traités à l'eau distillée. **TN:** témoin neutre (lot de rats soumis à l'eau distillée (10 mL/kg) pendant six semaines, **ED:** Eau distillée, **Ca:** Captopril (20 mg/kg), **J. m₁:** Extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* (150 mg/kg), **J. m₂:** Extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* (300 mg/kg).

La figure 39 présente les tracés originaux illustrant les effets de l'administration quotidienne de l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant une période expérimentale de trois semaines sur l'électrocardiogramme des rats hypertendus traités ou non avec l'extrait aqueux de *J. macrantha*. Deux formes distinctes d'électrocardiogramme (ECG) ont été observées chez les rats hypertendus traités uniquement avec l'alcool éthylique pendant trois semaines. La première forme observée chez les trois cinquième des rats montre un allongement de l'amplitude de l'onde P et du complexe QRS, une importante déplétion de l'onde S et l'apparition d'un plateau au sommet de l'onde T (Figure 39 A). La deuxième forme d'ECG observée chez les deux cinquième des animaux recevant l'alcool éthylique est caractérisée par une réduction de l'amplitude de l'onde P et du complexe QRS, la présence d'un pic au sommet de l'onde T et une déplétion de l'onde S (Figure 39 B). Dans les deux cas de figure, l'administration de l'alcool éthylique pendant trois semaines aux rats hypertendus a induit un allongement de la durée de l'intervalle QT et du segment ST par rapport aux rats hypertendus traités à l'eau distillée pendant trois semaines. Chez les rats traités avec l'alcool éthylique, l'adjonction du captopril (20 mg/kg) a réduit par rapport aux témoins traités uniquement à l'alcool éthylique l'amplitude de l'onde P, du complexe QRS et de l'onde T ainsi que la déplétion de l'onde S (Figure 39 C). L'administration de l'extrait aqueux de *J. macrantha* (150 et de 300 mg/kg) dans les mêmes conditions que le captopril a également et de manière dose dépendante diminué l'amplitude des ondes (P, QRS et T) de l'ECG par rapport aux animaux traités exclusivement avec l'alcool éthylique (Figure 39 D et E).

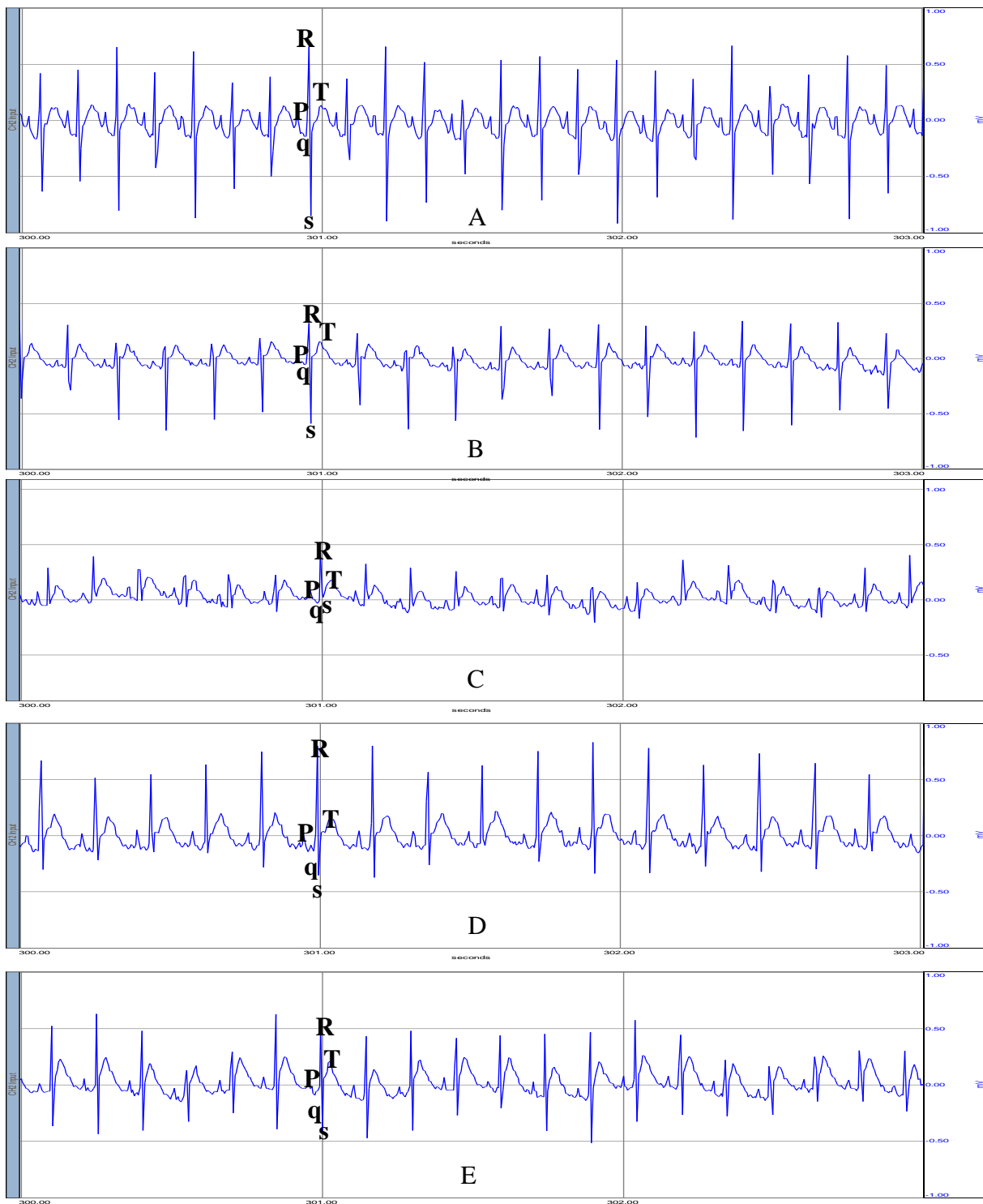


Figure 39: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* en traitement curatif sur l'électrocardiogramme des rats hypertendus traités avec l'alcool éthylique.

A et B: ECG des rats traités avec l'alcool éthylique, *C:* ECG des rats traités concomitamment avec l'alcool éthylique et le captopril, *D et E:* ECG des rats traités concomitamment avec l'alcool éthylique et l'extrait aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg.

III. 1.5.2.4. Effets sur quelques paramètres biochimiques sériques

III. 1.5.2.4.1. Effets sur le profil lipidique

Les taux sériques de triglycérides, de cholestérol total, de HDL-cholestérol et de LDL-cholestérol exprimés en mg/dL sont respectivement de $24,28 \pm 2,14$; $50,08 \pm 0,64$; $20,20 \pm 0,97$ et $25,02 \pm 0,92$ chez les rats témoins neutres traités à l'eau distillée (Tableau XXXIV). Chez les rats rendus hypertendus par une consommation de l'alcool éthylique pendant 3 semaines et soumis pendant 3 autres semaines consécutives à une prise quotidienne d'eau distillée, il a été observé par rapport aux rats témoins neutres une augmentation significative des taux sériques de triglycérides de près de 2,73 fois, de cholestérol total de 36,30 % et de HDL-cholestérol de 26,98 %. L'administration de l'extrait aqueux de *J. macrantha* aux rats rendus hypertendus après arrêt de la prise de l'alcool a induit en trois semaines une diminution significative des taux sériques de cholestérol total, de triglycérides, de LDL-cholestérol et de l'index athérogène par rapport aux animaux hypertendus recevant de l'eau distillée. A la dose de 300 mg/kg, l'extrait a significativement ($p < 0,001$) réduit le cholestérol total de 48,00 %, les triglycérides de 63,43 %, les LDL-cholestérol de 46,11 % et l'index athérogène de 86,74 % par rapport aux animaux témoins hypertendus traités à l'eau distillée. L'extrait de plante (300 mg/kg) a induit par rapport aux rats normotendus une diminution significative du cholestérol total de 29,13 %, de LDL-cholestérol de 36,85 % et de l'index athérogène de 85,03 %. Le taux sérique de HDL-cholestérol chez les rats hypertendus traités à l'extrait de plante a augmenté ($p < 0,05$) de 10,52 % à la dose de 150 mg/kg et de 13,25 % à la dose de 300 mg/kg par rapport aux rats hypertendus recevant de l'eau distillée. Par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée, l'extrait de plante a induit une augmentation significative ($p < 0,05$) du taux sérique de HDL-cholestérol total de 40,34 % à la dose de 150 mg/kg et de 43,81 % à la dose de 300 mg/kg. Le captopril (20 mg/kg) administré aux rats rendus hypertendus par l'alcool éthylique en 3 semaines et privés de l'alcool par la suite a induit par rapport aux rats témoins hypertendus soumis à l'eau distillée une diminution significative ($p < 0,001$) des taux de cholestérol total de 20,08 %, des triglycérides de 52,77 %, des LDL-cholestérol de 65,10 % et de l'index athérogène de 74,09 %. Le captopril a provoqué une augmentation significative du taux de HDL-cholestérol de 48,34 % pendant cette période expérimentale.

Chez les rats hypertendus traités à l'alcool éthylique pendant 3 semaines consécutives, les résultats montrent une baisse ($p < 0,001$) des concentrations sériques de triglycérides de 77,05 %, de cholestérol total de 39,11% et de HDL-cholestérol de 52,24 % et une hausse de la

concentration de LDL-cholestérol de 11,08 % et de l'index athérogène de 74,69 % par rapport aux rats hypertendus ayant reçu de l'eau distillée. Dans cette série de manipulation, l'administration simultanée de l'éthanol et l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) pendant trois semaines a provoqué respectivement une diminution significative ($p < 0,001$) des taux de cholestérol total de 13,10 % et de 18,50 %, de LDL-cholestérol de 52,80 % et de 57,04 % et de l'index athérogène de 66,89 % et de 67,58 % par rapport aux rats recevant l'alcool éthylique seul. Chez les rats traités concomitamment avec l'alcool éthylique et l'extrait de plante, l'index athérogène, le cholestérol total et les LDL-cholestérol ont diminué significativement par rapport aux rats témoins neutres soumis à l'eau distillée. Il a été observé chez les rats qui ont reçu en plus de l'alcool, l'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg une augmentation significative ($p < 0,001$) des concentrations de triglycérides de 65,41 % et de 61,35 % et de HDL-cholestérol de 72,65 % et de 64,08 % par rapport aux rats témoins soumis à l'alcool éthylique. Les taux de triglycérides et de HDL-cholestérol chez ces animaux traités à l'extrait n'ont pas significativement varié par rapport aux rats témoins neutres.

Tableau XXXIV: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* en traitement curatif sur quelques paramètres lipidiques des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol

Traitements	Cholestérol (mg/dL)	Triglycérides (mg/dL)	HDL Cholestérol (mg/dL)	LDL Cholestérol (mg/dL)	Index athérogène
Témoin neutre	50,08 ± 0,64	24,28 ± 2,14	20,20 ± 0,97	25,02 ± 0,92	1,47 ± 0,16
Eau distillée (10 mL/kg)	68,26 ± 2,00 ¹	66,41 ± 1,09 ⁰	25,65 ± 0,85 ¹	29,32 ± 2,46	1,66 ± 0,08 ²
captopril (20 mg/kg)	54,55 ± 0,91 ^a	31,36 ± 1,85 ^{1aa}	38,05 ± 1,10 ^{0aa}	10,23 ± 1,03 ^{0aa}	0,43 ± 0,04 ^{0aa}
<i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	54,06 ± 0,09 ^{ab}	26,13 ± 1,75 ^{aa}	28,35 ± 0,46 ^{1γa}	20,49 ± 0,90 ^{2ab}	0,90 ± 0,01 ^{1aa}
<i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)	35,49 ± 0,40 ^{1aa}	24,28 ± 1,64 ^{ab}	29,05 ± 0,25 ^{1γa}	15,80 ± 0,53 ^{0aa}	0,22 ± 0,00 ^{0aa}
Ethanol (6 g/kg)	47,87 ± 0,84 ^a	15,24 ± 0,91 ^{1a}	12,25 ± 1,09 ^{1a}	32,57 ± 1,24 ¹	2,90 ± 0,23 ^{0a}
Ethanol (6g/kg) + captopril (20 mg/kg)	43,37 ± 0,79 ^{ab}	27,67 ± 1,28 ^{aa}	18,70 ± 0,21 ^{aa}	19,13 ± 0,67 ^{1aa}	1,31 ± 0,05 ^{ba}
Ethanol (6g/kg) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	41,56 ± 0,84 ^{2aa}	25,21 ± 1,79 ^{aa}	21,15 ± 1,52 ^{ba}	15,37 ± 1,40 ^{0aa}	0,96 ± 0,02 ^{1aa}
Ethanol (6g/kg) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)	39,01 ± 0,70 ^{2aa}	24,59 ± 2,00 ^{aa}	20,10 ± 0,88 ^{ba}	13,99 ± 0,71 ^{0aa}	0,94 ± 0,04 ^{1aa}

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats; ²p < 0,05, ¹p < 0,01, ⁰p < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée; ^γp < 0,05, ^βp < 0,01, ^ap < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée pendant 3 semaines; ^bp < 0,05, ^ap < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'éthanol pendant 6 semaines. Témoin neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

III. 1.5.2.4.2 Effets sur quelques paramètres des fonctions hépatique et rénale

Les effets de l'administration de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur les taux de créatinine, d'ALP, de GGT, d'ASAT et d'ALAT chez les rats rendus hypertendus par une consommation d'éthanol sont résumés dans le tableau XXXV. Chez les rats témoins neutres soumis à l'eau distillée, les valeurs sériques de ces paramètres étaient de 0,61 ± 0,01 mg/dL pour la créatinine, de 23,20 ± 0,17 U/L pour l'ASAT, de 11,50 ± 0,35 U/L pour l'ALAT, de 23,03 ± 0,97 U/L pour l'ALP et de 4,12 ± 0,29 U/L pour la GGT. Chez les rats rendus hypertendus par ingestion de l'alcool éthylique qui ont reçu l'eau distillée (10 mL/kg) pendant trois semaines, il a été observé par rapport aux rats témoins neutres une diminution de la créatinine de 44,26 % (p < 0,01) et une augmentation de l'ASAT de près de 2,67 fois, de l'ALAT d'environ 2,07 fois, de l'ALP de 60,31 % (p < 0,001) et de la GGT de 38,59 % (p < 0,01). L'extrait aqueux administré seul a réduit de manière dose dépendante les taux des paramètres hépatiques par rapport aux rats hypertendus traités à l'eau distillée. Aux doses

respectives de 150 et de 300 mg/kg, l'extrait a réduit le taux de l'ASAT de 12,31 % et de 34,75 % ($p < 0,001$), de l'ALAT de 30,24 % et de 41,55 % ($p < 0,001$) et de l'ALP de 8,91 % ($p < 0,01$) et de 15,35 % ($p < 0,001$) par rapport aux rats témoins hypertendus traités pendant cette période expérimentale à l'eau distillée. Les valeurs de la GGT ont significativement diminué de 25,04 % ($p < 0,05$) et de 30,64 % ($p < 0,01$) respectivement chez les rats rendus hypertendus et traités à l'extrait de plante (300 mg/kg) et au captopril (20 mg/kg) par rapport aux animaux témoins hypertendus traités pendant cette période expérimentale l'eau distillée à la dose 10 mL/kg. Les paramètres hépatiques (ASAT, ALAT, ALP et GGT) des rats hypertendus qui ont reçu l'extrait aqueux (150 mg/kg) pendant 3 semaines sont significativement supérieurs à ceux des rats témoins neutres traités à l'eau distillée (10 mL/kg).

L'administration de l'éthanol (6 g/kg) en dose quotidienne unique pendant trois semaines aux rats hypertendus a induit par rapport aux rats témoins neutres soumis à l'eau distillée et par rapport aux rats hypertendus traités à l'eau distillée pendant trois semaines une augmentation significative ($p < 0,001$) de la créatinine, de l'ASAT, de l'ALAT, de l'ALP et de la GGT. Le traitement concomitant des animaux rendus hypertendus avec l'alcool éthylique et l'extrait de plante (150 et de 300 mg/kg) pendant 3 semaines consécutives s'est traduit par une diminution non significative du taux de créatinine par rapport aux rats hypertendus ayant reçu uniquement l'alcool éthylique. L'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg a induit par rapport aux rats recevant l'alcool une réduction du taux d'ASAT ($p < 0,001$) de 41,15 % et de 58,45 %, d'ALAT de 19,77 % ($p < 0,01$) et de 37,31 % ($p < 0,001$), d'ALP de 5,47 % ($P < 0,01$) et de 28,09 % ($p < 0,001$) et de GGT ($p < 0,001$) de 51,92 et de 55,34 %. Le captopril (20 mg/kg) administré à partir de la aux rats recevant quotidiennement l'alcool éthylique (6 g/kg) a entraîné une diminution significative ($p < 0,001$) des taux sériques de créatinine de 43,95 %, d'ASAT de 63,31 %, d'ALAT de 35,14 %, d'ALP de 31,74 % et de GGT de 63,83 % par aux rats témoins qui recevaient uniquement l'alcool éthylique. Chez les rats qui ont reçu simultanément l'alcool éthylique (6 g/kg) et l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) pendant les 3 semaines d'expérimentation, les paramètres des fonctions hépatique et rénale évalués sont significativement supérieurs à ceux du groupe témoin neutre.

Tableau XXXV: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* en traitement curatif sur quelques paramètres rénal et hépatiques des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol

	Créatinine (mg/dL)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
Témoin neutre	0,61 ± 0,01	23,20 ± 0,17	11,50 ± 0,35	23,03 ± 0,97	4,12 ± 0,29
Eau distillée (10 mL/kg)	0,34 ± 0,02 ¹	62,04 ± 0,51 ⁰	23,87 ± 1,42 ⁰	36,92 ± 0,84 ⁰	5,71 ± 0,62 ¹
captopril (20 mg/kg)	0,23 ± 0,04 ^{0αα}	37,12 ± 0,48 ^{1αα}	18,14 ± 1,43 ^{1βα}	30,52 ± 0,84 ^{1αα}	3,96 ± 0,28 ^{βα}
<i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	0,36 ± 0,01 ^{1α}	54,40 ± 0,74 ^{0αα}	16,65 ± 0,05 ^{1αα}	33,63 ± 0,93 ^{1βα}	5,79 ± 0,34 ^{1α}
<i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)	0,27 ± 0,02 ^{0αα}	40,48 ± 0,13 ^{1αα}	13,95 ± 1,15 ^{αα}	31,25 ± 0,34 ^{1αα}	4,28 ± 0,40 ^{γα}
Ethanol (6 g/kg)	0,91 ± 0,05 ^{0α}	144,92 ± 0,53 ^{0α}	31,30 ± 1,22 ^{0α}	50,08 ± 0,78 ^{0α}	14,02 ± 0,32 ^{0α}
Ethanol (6 g/kg) + captopril (20 mg/kg)	0,51 ± 0,05 ^{2α}	53,17 ± 1,03 ^{0αα}	20,30 ± 0,74 ^{0γα}	34,18 ± 2,68 ^{1α}	5,07 ± 0,34 ^{2α}
Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	0,75 ± 0,11 ^{2α}	85,28 ± 0,23 ^{0αα}	25,11 ± 1,47 ^{0β}	47,34 ± 2,93 ^{0ββ}	6,74 ± 0,84 ^{0α}
Ethanol (6 g/kg) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)	0,77 ± 0,05 ^{2α}	60,20 ± 0,37 ^{0α}	19,62 ± 0,86 ^{0γα}	36,01 ± 1,86 ^{0α}	6,26 ± 0,05 ^{0α}

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., n = 5 rats ; ²p < 0,05, ¹p < 0,01, ⁰p < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée; ^γp < 0,05, ^βp < 0,01, ^αp < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée; ^βp < 0,01, ^αp < 0,001 différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'éthanol. Témoin neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

III. 1.5.2.5. Effets sur quelques paramètres du statut oxydatif

a. Effets sur l'activité de la catalase

L'activité de la catalase exprimée en mmol de H₂O₂ décomposé/min/mg de protéines est de 12,53 ± 0,76 dans l'aorte, de 50,27 ± 2,24 dans le cœur, de 85,37 ± 1,65 dans le foie et de 29,26 ± 1,73 dans le rein des rats témoins neutres qui ont reçu quotidiennement l'eau distillée (10 mL/kg) (Figure 40). Chez les rats rendus hypertendus qui ont reçu en trois semaines l'eau distillée (10 mL/kg), l'activité de la catalase a diminué significativement (p < 0,001) dans l'aorte, le cœur et le foie par rapport aux rats témoins neutres. La diminution de l'activité de la catalase dans ces organes était de 76,29 % dans l'aorte, de 58,58 % dans le cœur et de 55,32 % dans le foie. Chez les rats hypertendus qui ont reçu pendant 3 semaines l'extrait aqueux (150 et 300 mg/kg), il été observé par rapport aux rats témoins hypertendus

soumis à l'eau distillée une augmentation significative de l'activité de la catalase dans l'aorte et dans le cœur et une diminution significative de l'activité de cette enzyme dans le rein. Par rapport aux animaux hypertendus recevant l'eau distillée (10 mL/kg), l'extrait de plante (300 mg/kg) a induit une augmentation de l'activité de la catalase de 59,25 % ($p < 0,01$) dans l'aorte et de 110,66 % ($p < 0,001$) dans le cœur; l'activité de la catalase a diminué de 36,88 % ($p < 0,001$) dans le rein. L'activité de la catalase dans l'aorte, le foie et le rein des rats hypertendus qui pendant 3 semaines l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) est significativement inférieure à celle des rats témoins neutres. Dans les mêmes conditions expérimentales, le captopril (20 mg/kg) a provoqué par rapport aux rats rendus hypertendus traités à l'eau distillée, une augmentation de l'activité de la catalase de 5,72 % ($p > 0,05$) dans l'aorte, de 113,64 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 21,36 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 37,38 % ($p < 0,001$) dans le rein.

L'administration quotidienne de l'éthanol 40° à la dose de 6 g/kg pendant 3 semaines aux rats rendus hypertendus a causé une diminution significative de l'activité de la catalase de 53,87 % ($p < 0,01$) dans l'aorte, de 88,72 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 72,19 % ($p < 0,001$) dans le rein comparativement aux rats hypertendus qui ont reçu l'eau distillée (10 mL/kg) pendant 3 semaines. L'adjonction de l'extrait aqueux à l'alcool éthylique pendant 3 semaines de traitement a provoqué une augmentation de l'activité de la catalase par rapport aux rats qui recevaient uniquement l'alcool éthylique pendant la période expérimentale. L'activité de la catalase chez les rats qui ont reçu en plus de l'alcool éthylique, l'extrait de plante à la dose de 300 mg/kg était supérieure à celle des animaux traités uniquement à l'alcool éthylique d'environ 7,78 fois dans l'aorte, 1,90 fois dans le cœur, de 13,10 fois dans le foie et de 3,07 fois dans le rein. L'activité de la catalase dans l'aorte, le foie et le rein des rats traités concomitamment avec l'alcool éthylique (6 g/kg) et l'extrait de *J. macrantha* (150 et 300 mg/kg) pendant les 3 dernières semaines d'expérimentation est significativement inférieure à celle des animaux du groupe témoin neutre. La prise du captoril (20 mg/kg) et de l'alcool éthylique pendant 3 semaines dans les mêmes conditions que l'extrait, a induit par rapport aux rats qui étaient soumis uniquement à l'alcool éthylique une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'activité de la catalase de près de 4,76 fois dans l'aorte, 1,86 fois dans le cœur, de 13,10 fois dans le foie et de 4,01 fois dans le rein. Par rapport aux rats témoins neutres, l'activité de la catalase a diminué de 47,88 % ($p < 0,001$) dans l'aorte et de 33,99 % ($p < 0,01$) dans le foie des animaux qui ont reçu concomitamment l'alcool éthylique (6 g/kg) et le captopril (20 mg/kg).

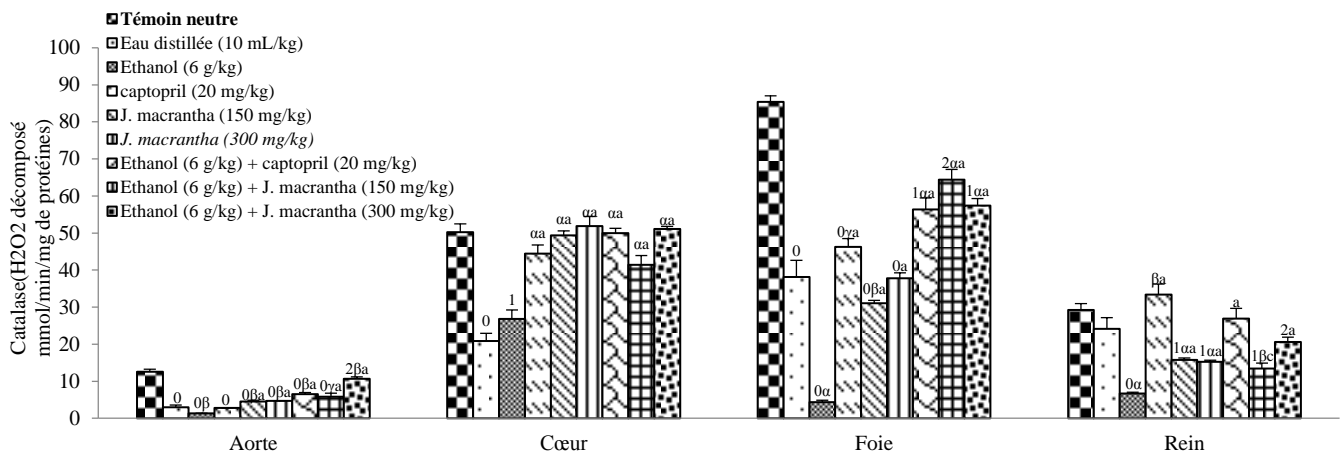


Figure 40: Effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* en traitement curatif sur l'activité de la catalase des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats; $^2p < 0,05$, $^1p < 0,01$, $^0p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée; $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée; $^c p < 0,05$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'éthanol. Témoin neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

b. Effets sur l'activité de la superoxyde dismutase

La figure 41 montre les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) tissulaire des rats rendus hypertendus par la consommation chronique de l'alcool éthylique. Par rapport aux rats témoins neutres soumis à l'eau distillée (10 mL/kg), l'activité de la SOD a augmenté de 45 % ($p < 0,01$) dans le foie et a diminué de 36,75 % ($p < 0,01$) dans l'aorte, de 34 % ($p < 0,01$) dans le cœur et de 58,33 % ($p < 0,001$) dans le rein des rats hypertendus traités avec l'eau distillée (10 mL/kg) pendant trois semaines. Chez les rats hypertendus qui ont reçu en dose unique quotidienne l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) pendant trois semaines, l'activité de la SOD a augmenté respectivement de 40,54 % ($p < 0,001$) et 70,27 % ($p < 0,001$) dans l'aorte et de 6,06 % ($p > 0,05$) et 54,54 % ($p < 0,01$) dans le cœur par rapport aux rats hypertendus traités à l'eau distillée. L'activité de la SOD a diminué significativement de 37,93 % et de 32,75 % dans le foie des rats rendus hypertendus par la prise chronique d'éthanol qui ont reçu

quotidiennement l'extrait aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg pendant 3 semaines par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée. L'activité de la SOD dans l'aorte, le cœur et le foie des rats hypertendus qui ont reçu l'extrait de plante (300 mg/kg) pendant trois semaines n'est pas significativement différente de celle des rats témoins neutres ayant reçu l'eau distillée (10 mL/kg). Le captopril (20 mg/kg) administré en dose unique quotidienne pendant 3 semaines aux rats préalablement rendus hypertendus par la prise quotidienne de l'alcool éthylique (6 g/kg) a induit par rapport aux témoins hypertendus qui recevaient de l'eau distillée une augmentation significative de l'activité de la SOD de 60,81 % ($p < 0,001$) dans l'aorte, de près de 3,09 fois dans le cœur et de 34,28 % ($p < 0,01$) dans le rein. Par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée (10 mL/kg), l'administration du captopril (20 mg/kg) aux rats préalablement rendus hypertendus par l'alcool éthylique a induit une augmentation de l'activité de la SOD de près de 2,04 fois dans le cœur. Il a été observé une diminution de l'activité de la SOD de 36,20 % ($p < 0,001$) dans le foie des rats traités au captopril (20 mg/kg) par rapport aux rats témoins hypertendus qui recevaient de l'eau distillée. L'activité de la SOD dans l'aorte et le foie des rats rendus hypertendus qui ont reçu pendant la deuxième phase de traitement uniquement le captopril n'est pas significativement différente de celle des animaux du groupe témoin neutre.

L'administration en dose unique quotidienne de l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant trois semaines aux rats hypertendus a induit par rapport aux rats témoins neutres une diminution de l'activité de la SOD de 36,75 % ($p < 0,01$) dans l'aorte, de 48 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 22,50 % ($p < 0,05$) dans le foie et de 16,66 % ($p < 0,05$) dans le rein. Par rapport aux rats hypertendus qui ont reçu l'eau distillée pendant 3 semaines, l'alcool éthylique a induit après trois semaines de traitement une diminution de l'activité de la SOD de 21,21 % ($p > 0,05$) dans le cœur et de 46,51% ($p < 0,001$) dans le foie. Il a été observé une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'activité de la SOD de 100 % dans le rein des rats hypertendus soumis à la prise quotidienne d'éthanol (6 g/kg) pendant 3 semaines par rapport à ceux qui ont reçu l'eau distillée pendant 3 semaines. Chez les rats soumis à la prise quotidienne d'éthanol (6 g/kg), l'adjonction de l'extrait aqueux de *J. macrantha* a induit par rapport aux rats qui recevaient uniquement l'éthanol une augmentation significative de l'activité de la SOD dans l'aorte, le cœur et le foie. A la dose de 150 mg/kg, l'extrait de plante a provoqué par rapport aux rats traités uniquement à l'alcool éthylique (6 g/kg) une augmentation de l'activité de la SOD de 83,78 % dans l'aorte, de 100 % dans le foie et d'environ 4,15 fois dans le cœur. Dans le rein des rats traités concomitamment avec l'éthanol (6 g/kg) et l'extrait de plante (150 mg/kg), l'activité de la SOD a diminué de 32,85 % ($p <$

0,001) par rapport aux rats qui recevaient uniquement l'alcool éthylique (6 g/kg). Chez les rats traités concomitamment avec l'alcool éthylique (6 g/kg) et l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg), l'activité de la SOD dans l'aorte, le cœur et le foie a augmenté significativement et de manière dose dépendante par rapport à celle des rats témoins neutres soumis à l'eau distillée (10 mL/kg). Dans cette série de manipulation, le captopril (20 mg/kg) administré concomitamment avec l'alcool éthylique (6 g/kg) a induit une augmentation de l'activité de la SOD de 27,02 % ($p > 0,05$) dans l'aorte et de 40 % ($p < 0,05$) dans le rein, de près 2,96 fois dans le cœur et d'environ 2,41 fois dans le foie par rapport aux rats traités uniquement avec l'alcool éthylique. L'activité de la SOD dans le cœur, le foie et le rein des rats qui ont reçu concomitamment l'alcool éthylique et le captopril est significativement supérieure à celle des animaux du groupe témoin neutre.

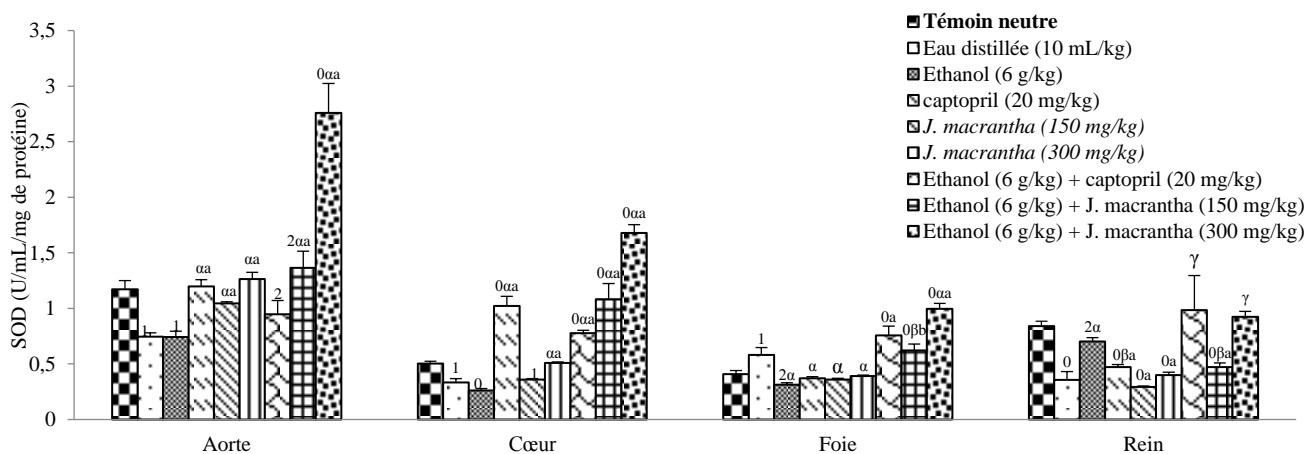


Figure 41: Effets de l'extrait de *J. macrantha* en traitement curatif sur l'activité de la superoxyde dismutase des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats; $^2p < 0,05$, $^1p < 0,01$, $^0p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée; $^\beta p < 0,01$, $^\alpha p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée; $^\beta p < 0,01$, $^\alpha p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'éthanol. Témoin neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

c. Effets sur le taux de glutathion réduit

La figure 42 récapitule les effets curatifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur le taux de glutathion réduit (GSH) des rats rendus hypertendus par la consommation chronique d'éthanol. Le taux GSH exprimé en mol/L était de $11,47 \pm 0,41$ dans l'aorte, de $26,51 \pm 1,43$ dans le cœur, de $25,29 \pm 0,17$ dans le foie et de $45,70 \pm 1,47$ dans le rein des rats témoins neutres soumis à l'eau distillée (10 mL/kg) pendant six semaines. Chez les rats hypertendus qui ont reçu l'eau distillée pendant trois autres semaines, le taux de GSH a diminué significativement de 28,66 % dans le cœur et de 33,93 % dans le rein par rapport aux rats témoins neutres. Le taux de GSH dans l'aorte et le foie de ces animaux, n'est pas significativement différent de celui des rats témoins neutres. Par rapport aux rats témoins hypertendus soumis à l'eau distillée pendant 3 semaines, le taux de GSH a diminué de 34,10 % ($p < 0,001$) dans l'aorte, de 32,41 % ($p < 0,01$) dans le cœur et de 27,55 % ($p < 0,05$) dans le foie chez les rats qui recevaient pendant la même période expérimentale l'extrait de plante à la dose de 150 mg/kg. Chez les rats rendus hypertendus par la consommation quotidienne d'alcool éthylique (6 g/kg) pendant trois semaines et qui ont reçu l'extrait aqueux (300 mg/kg) pendant trois semaines complémentaires, le taux de GSH tissulaire a augmenté significativement ($p < 0,001$) par rapport aux rats témoins hypertendus recevant de l'eau distillée. La hausse du taux de GSH chez ces animaux était de 36,20 % dans l'aorte, de 141,08 % dans le cœur, de 96,56 % dans le foie et de 52,50 % dans le rein. L'administration en dose unique quotidienne de l'extrait aqueux (300 mg/kg) pendant 3 semaines aux rats préalablement rendus hypertendus par l'alcool éthylique (6 g/kg) a induit par rapport aux rats témoins neutres une augmentation significative du taux de GSH dans tous les organes investigués. Le captopril (20 mg/kg) administré dans les mêmes conditions que l'extrait a induit par rapport aux animaux témoins hypertendus recevant pendant la même période expérimentale l'eau distillée une diminution significative ($p < 0,01$) du taux de GSH de 22,76 % dans l'aorte. Il a été observé une augmentation significative du taux de GSH de 143,25 % ($p < 0,001$) dans le cœur et de 37,10 % ($p < 0,01$) dans le foie des rats hypertendus traités au captopril par rapport à ceux qui recevaient de l'eau distillée.

L'administration en dose unique quotidienne de l'éthanol 40° (6 g/kg) aux rats hypertendus pendant trois semaines consécutives a provoqué une déplétion significative du taux de GSH tissulaire par rapport aux rats témoins neutres et aux animaux hypertendus qui ont reçu uniquement l'eau distillée pendant trois semaines. La réduction du taux de GSH chez ces animaux était de 72,73 % ($p < 0,001$) dans l'aorte, de 38,18 % ($p < 0,01$) dans le cœur, de

33,61 % ($p < 0,05$) dans le foie et de 55,97 % ($p < 0,001$) dans le rein par rapport aux rats hypertendus qui ont reçu l'eau distillée pendant 3 semaines. Chez les rats hypertendus soumis à la prise quotidienne d'alcool, l'adjonction de l'extrait a entraîné une augmentation significative du taux de GSH dans les tissus investigués par rapport aux animaux qui recevaient uniquement l'alcool. Le taux de GSH a augmenté chez les animaux recevant l'extrait aqueux aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg respectivement de près de 4,67 et 4,58 fois dans l'aorte, 3,41 et 3,48 fois dans le cœur, 2,99 et 3,15 fois dans le foie et de 2,95 et 3,55 fois dans le rein. Chez ces animaux, le taux de GSH dans le cœur et le foie est significativement supérieur à celui des rats témoins neutres. Dans les mêmes conditions expérimentales, le captopril (20 mg/kg) a provoqué par rapport aux rats témoins traités uniquement à l'alcool une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux de GSH d'environ 5,06 fois dans l'aorte, 2,66 fois dans le cœur, 1,92 fois dans le foie et 2,40 fois dans le rein. Le taux de GSH dans l'aorte, le cœur et le foie des rats qui ont reçu concomitamment l'alcool éthylique (6 g/kg) et le captopril (20 mg/kg) pendant trois semaines d'expérimentation n'est pas significativement différent de celui des rats témoins neutres ayant reçu l'eau distillée (10 mL/kg).

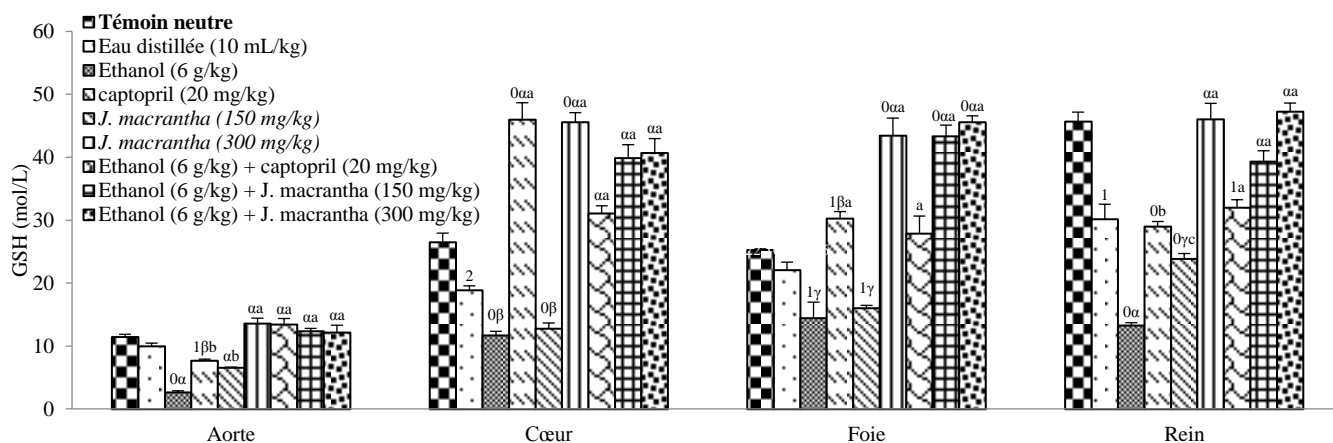


Figure 42: Effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* en traitement curatif sur le taux de glutathion réduit des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats; $^2p < 0,05$, $^1p < 0,01$, $^0p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée; $^3p < 0,05$, $^b p < 0,01$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée; $^c p < 0,05$, $^b p < 0,01$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'éthanol. Témoin neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

d. Effets sur le taux de malondialdéhyde

La figure 43 illustre les effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur le taux de malondialdéhyde (MDA) tissulaire des rats rendus hypertendus par la consommation excessive d'alcool éthylique. Le taux de MDA exprimé en $\mu\text{mol/mg}$ de tissu était de $2,97 \pm 0,34$ dans l'aorte, $8,91 \pm 0,62$ dans le cœur, $15,41 \pm 0,50$ dans le foie et de $25,05 \pm 1,57$ dans le rein des animaux témoins neutres traités à l'eau distillée (10 mL/kg). Chez les rats hypertendus qui ont reçu en dose unique quotidienne l'eau distillée (10 mL/kg) pendant trois semaines, le taux de MDA a augmenté ($p < 0,001$) par rapport aux rats témoins neutres d'environ 3,18 fois dans l'aorte, 2,95 fois dans le cœur, 5,47 fois dans le foie et de près de 3,39 fois dans le rein. A l'exception du rein, le taux de MDA dans les organes des rats rendus hypertendus par ingestion quotidienne de l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant 3 semaines et qui ont reçu uniquement l'extrait de plante pendant les 3 semaines de traitement curatif a significativement diminué par rapport à celui des rats témoins hypertendus qui recevaient de

l'eau distillée. La baisse du taux de MDA induite par l'extrait aux doses de 150 et de 300 mg/kg était respectivement de 83,61 % et 73,99 % dans l'aorte ($p < 0,001$), de 82,20 % et 79,24 % dans le cœur ($p < 0,01$) et de 33,28 % et 41,29 % dans le foie ($p < 0,05$). Par rapport aux rats hypertendus recevant de l'eau distillée, l'administration quotidienne du captopril (20 mg/kg) pendant 3 semaines s'est traduite par une diminution significative ($p < 0,01$) du taux de MDA de 74,84 % dans l'aorte, de 83,11 % dans le cœur et de 42,62 % dans le foie. Aucune variation significative du taux de MDA n'a été relevée dans le rein des rats sevrés d'alcool qui recevaient l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) par rapport aux rats hypertendus témoins traités à l'eau distillée. Chez les rats hypertendus qui ont reçu l'extrait aqueux (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) pendant 3 semaines, le taux de MDA dans les différents organes investigués est significativement inférieur à celui des rats témoins neutres.

Le taux de MDA a significativement ($p < 0,001$) augmenté dans le cœur, le foie et le rein des animaux hypertendus qui ont ingéré en dose unique quotidienne l'éthanol (6 g/kg) pendant trois semaines par rapport à ceux qui ont reçu l'eau distillée pendant trois semaines. Par rapport aux animaux témoins ayant reçu uniquement l'alcool éthylique, le taux de MDA a diminué dans les organes des rats qui ont reçu en plus de l'alcool, l'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg. La baisse du taux de MDA dans ces organes était respectivement de 27,66 % et 8,62 % dans l'aorte ($p > 0,05$), de 49,58 % et 66,21 % dans le cœur ($p < 0,001$), de 71,58 % et 73,90 % dans le foie ($p < 0,001$) et de 64,88 % et 68,69 % dans le rein ($p < 0,001$) aux doses de 150 et de 300 mg/kg d'extrait aqueux. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'administration concomitante du captopril (20 mg/kg) avec l'alcool éthylique (6 g/kg) a significativement réduit le taux de MDA dans les organes investigués par rapport aux rats témoins recevant uniquement l'alcool éthylique. La réduction du taux de MDA chez les animaux hypertendus traités au captopril était de 27,66 % ($p < 0,05$) dans l'aorte, de 49,58 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 71,58 % ($p < 0,001$) dans le foie et de 64,88 % ($p < 0,001$) dans le rein. Le taux de MDA dans l'aorte, le cœur et le foie des rats qui ont reçu concomitamment l'alcool éthylique (6 g/kg) et l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) est significativement plus élevé que celui des rats témoins neutres.

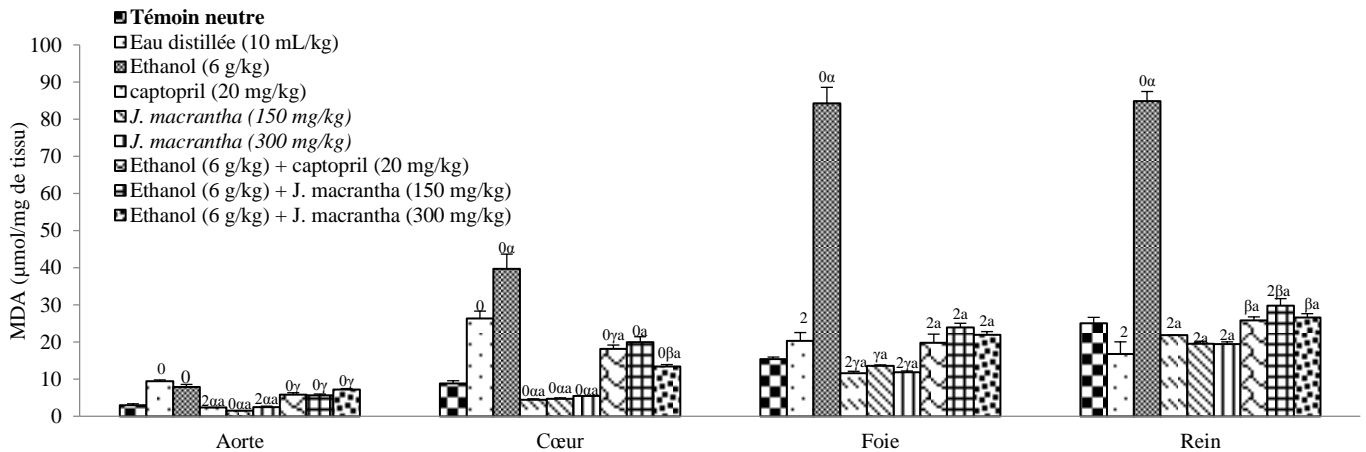


Figure 43: Effets curatifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur le taux de malondialdéhyde des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats; $^2p < 0,05$, $^0p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée; $^3p < 0,05$, $^3p < 0,01$, $^ap < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée; $^ap < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'éthanol. Témoïn neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

e. Effets sur le taux de nitrites

La figure 44 résume les effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* en traitement curatif sur le taux de nitrites tissulaires des rats rendus hypertendus par la consommation quotidienne d'alcool éthylique. Le taux de nitrites exprimé en μM était de $26,22 \pm 1,55$ dans l'aorte, de $30,42 \pm 3,48$ dans le cœur, de $33,57 \pm 1,80$ dans le foie et de $50,08 \pm 0,90$ dans le rein des rats témoins neutres soumis à la prise quotidienne d'eau distillée (10 mL/kg) pendant six semaines. Par rapport aux animaux témoins neutres, le taux de nitrites a augmenté de 47,43 % ($p < 0,01$) dans le cœur et diminué de 62,55 % ($p < 0,001$) dans le foie des rats rendus hypertendus par ingestion de l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant trois semaines et qui ont reçu de l'eau distillée (10 mL/kg) pendant les trois semaines d'étude curative. Chez les rats rendus hypertendus qui ont été traités uniquement avec l'extrait de plante pendant trois semaines, le taux de nitrites a significativement ($p < 0,001$) augmenté dans l'aorte et dans le foie par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée. La hausse du taux de nitrites chez ces animaux recevant l'extrait aux doses respectives de 150 et 300 mg/kg était de 37,52

% et de 38,03 % dans l'aorte et de près de 5,71 et 7,99 fois dans le foie. Par rapport aux rats témoins hypertendus recevant l'eau distillée, l'extrait de plante n'a induit aucune variation significative du taux de nitrites dans le rein. Dans les mêmes conditions expérimentales, le captopril (20 mg/kg) administré en dose unique quotidienne pendant trois semaines aux rats prétraités à l'alcool éthylique a provoqué une augmentation significative du taux de nitrites de 53,29 % dans l'aorte ($p < 0,001$), de 20,64 % dans le rein ($p < 0,05$) et de près de 8,57 fois dans le foie ($p < 0,001$) par rapport aux rats témoins qui recevaient l'eau distillée. Chez ces animaux traités au captopril, il a été observé par rapport aux rats témoins recevant l'eau distillée une diminution significative ($p < 0,05$) du taux de nitrites de 22,44 % dans le cœur. L'administration de l'extrait aqueux (150 et 300 mg/kg) ou du captopril (20 mg/kg) aux animaux préalablement rendus hypertendus par l'alcool éthylique (6 g/kg) a induit par rapport aux rats témoins neutres une augmentation significative du taux de nitrites dans l'aorte et le foie.

Le traitement quotidien des rats hypertendus à l'éthanol (6 g/kg) pendant trois semaines a entraîné une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux de nitrites de 41,18 % dans l'aorte par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée pendant trois semaines. Le taux de nitrites a diminué ($p < 0,001$) de 42,98 % dans le cœur et de 53,82 % dans le rein des rats hypertendus traités à l'éthanol pendant trois semaines par rapport aux rats témoins hypertendus recevant l'eau distillée pendant trois semaines. Par rapport aux animaux témoins neutres, le taux de nitrites a augmenté ($p < 0,001$) de 47,21 % dans l'aorte et diminué ($p < 0,001$) de 62,55 % dans le foie et de 50,87 % dans le rein des rats hypertendus qui ont reçu l'alcool éthylique (6 g/kg) pendant trois semaines. Dans le cœur, le foie et le rein des rats hypertendus qui recevaient simultanément l'alcool éthylique et l'extrait de plante, le taux de nitrites a augmenté significativement et de manière dose dépendante par rapport aux animaux témoins recevant uniquement l'alcool éthylique. A la dose de 300 mg/kg, l'extrait de plante a provoqué une augmentation ($p < 0,001$) du taux de nitrites d'environ 2,05 fois dans le cœur, 4,22 fois dans le foie et 2,21 fois dans le rein par rapport aux animaux témoins recevant uniquement l'alcool éthylique. Dans les mêmes conditions expérimentales, le captopril (20 mg/kg) administré concomitamment avec l'alcool éthylique pendant trois semaines a entraîné une augmentation significative du taux de nitrites de 35,97 % ($p < 0,05$) dans le cœur, de près de 5 fois dans le foie et d'environ 2,80 fois dans le rein. Le taux de nitrites dans les organes (aorte, cœur, foie et rein) des rats qui ont reçu concomitamment l'alcool éthylique (6 g/kg) et l'extrait de *J. macrantha* (300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) est significativement supérieur à celui des animaux du groupe témoin neutre.

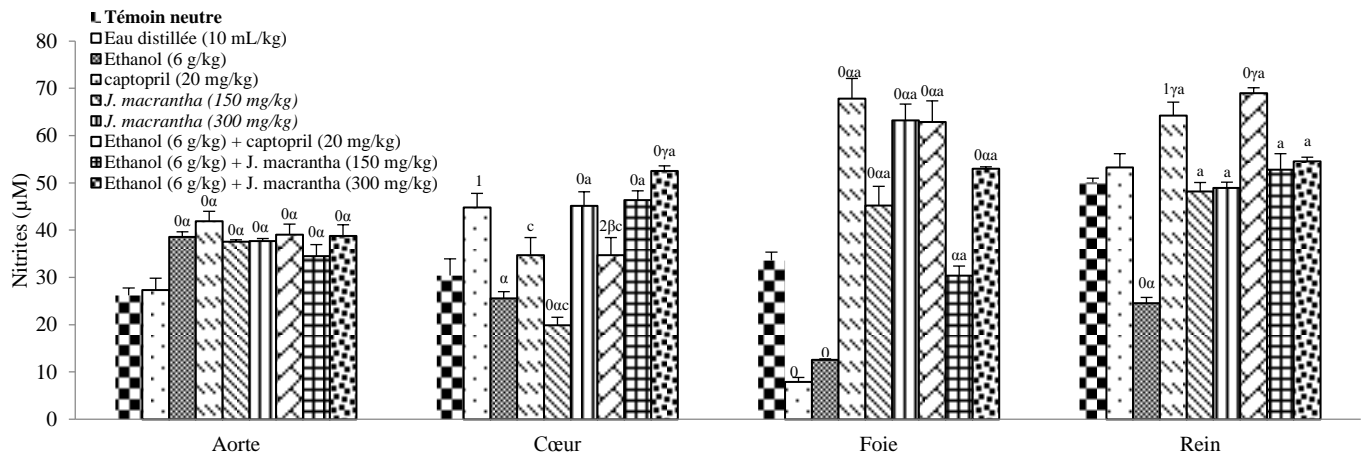


Figure 44: Effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* en traitement curatif sur le taux de nitrites des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats; $^1p < 0,01$, $^0p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins neutres traités à l'eau distillée; $^3p < 0,05$, $^2p < 0,01$, $^ap < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'eau distillée; $^cP < 0,05$, $^aP < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins hypertendus traités à l'éthanol. Témoïn neutre: lot de rats normotendus traités à l'eau distillée pendant 6 semaines. Les groupes éthanol (6 g/kg) ont été traités à l'éthanol pendant toute la période expérimentale (6 semaines) alors que les animaux des autres lots ont reçu l'éthanol pendant les trois premières semaines et pendant les trois semaines les différents traitements.

III.1.5.2.6. Effets de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur l'histologie du foie et du rein des rats rendus hypertendus par l'éthanol

III.1.5.2.6.1. Effets de l'extrait sur la structure du foie

La figure 45 représente les coupes histologiques du foie des rats hypertendus témoins et traités à l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha*. L'architecture du foie du rat témoin normal traité à l'eau distillée présente une organisation normale avec une veine centrolobulaire et des hépatocytes disposés en travées et séparés les uns des autres par des capillaires sinusoides (Figure 45 A). La microphotographie du foie d'un rat hypertendu soumis à l'éthanol pendant trois semaines montre des hépatocytes bien visibles, une congestion vasculaire au niveau de la veine porte, une infiltration leucocytaire et des dégénérescences hépatocytaires (Figure 45 B). Chez le rat rendu hypertendu par l'alcool qui a reçu l'eau distillée pendant trois semaines, la coupe du foie (Figure 45 C) montre en plus de la congestion vasculaire et des dégénérescences hépatocytaires, une légère distension des capillaires. Le foie du rat hypertendu qui a reçu pendant trois semaines en plus de l'alcool,

l'extrait de plante (150 mg/kg) montre des hépatocytes ballonnés et quelques cas de dégénérescences hépatocytaires (Figure 45 D). L'architecture du foie d'un rat rendu hypertendu qui a reçu pendant trois semaines l'alcool éthylique et l'extrait de plante à la dose de 300 mg/kg (Figure 45 E) montre encore une congestion vasculaire et une infiltration leucocytaire. Chez le rat hypertendu ayant reçu simultanément l'éthanol et le captopril (Figure 45 F), l'architecture du foie montre quelques hépatocytes dégénérés.

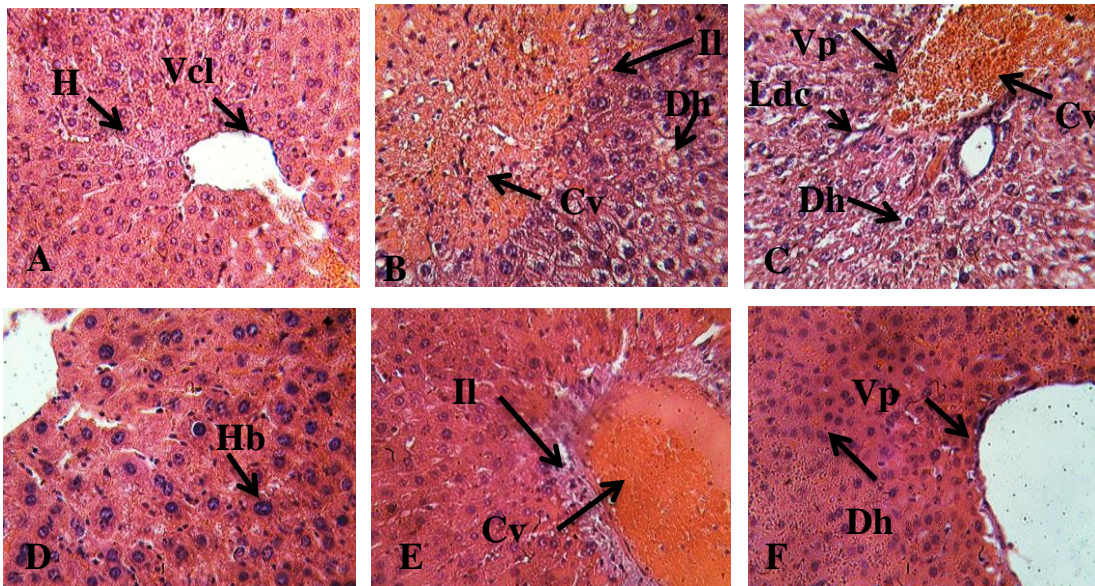


Figure 45: Effets de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* en traitement curatif sur la structure du foie des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol (H.E x 400).

Vlc : veine centro-lobulaire, *Vp*: veine porte, *Cv*: congestion vasculaire, *H*: hépatocytes, *Hb*: hépatocytes ballonnés, *Dh*: dégénérescence hépatocytaires; *II*: infiltration leucocytaire; *Ldc*: légère distension des capillaires. **A**: foie du rat témoin normal, **B**: foie du rat hypertendu traité à l'éthanol (6 g/kg) pendant 3 semaines, **C**: foie du rat hypertendu traité à l'eau distillée pendant 3 semaines, **D**: foie du rat hypertendu traité concomitamment avec l'extrait (150 mg/kg) et l'éthanol pendant 3 semaines, **E**: foie du rat hypertendu traité concomitamment avec l'extrait (300 mg/kg) et l'éthanol pendant 3 semaines, **F**: foie du rat hypertendu traité concomitamment avec le captopril (20 mg/kg) et l'éthanol pendant 3 semaines.

III.1.5.2.6.2. Effets de l'extrait sur la structure du rein

L'examen histologique du rein d'un rat témoin montre une structure normale caractérisée par la présence d'un glomérule et des tubes contournés proximaux et distaux d'aspect normal (Figure 46 A). La structure du rein d'un rat hypertendu traité à l'éthanol pendant trois semaines consécutives (Figure 46 B) montre une expansion mésangiale et une congestion vasculaire. Chez le rat rendu hypertendu par ingestion de l'alcool éthylique et qui

a reçu de l'eau distillée pendant trois semaines, il a été observé une clarification tubulaire et une expansion mésangiale (Figure 46 C). Chez ceux ayant reçu concomitamment l'alcool éthylique et l'extrait de plante (150 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) pendant trois semaines de traitement curatif, il a été observé une congestion vasculaire et des clarifications tubulaires (Figure 46 D).

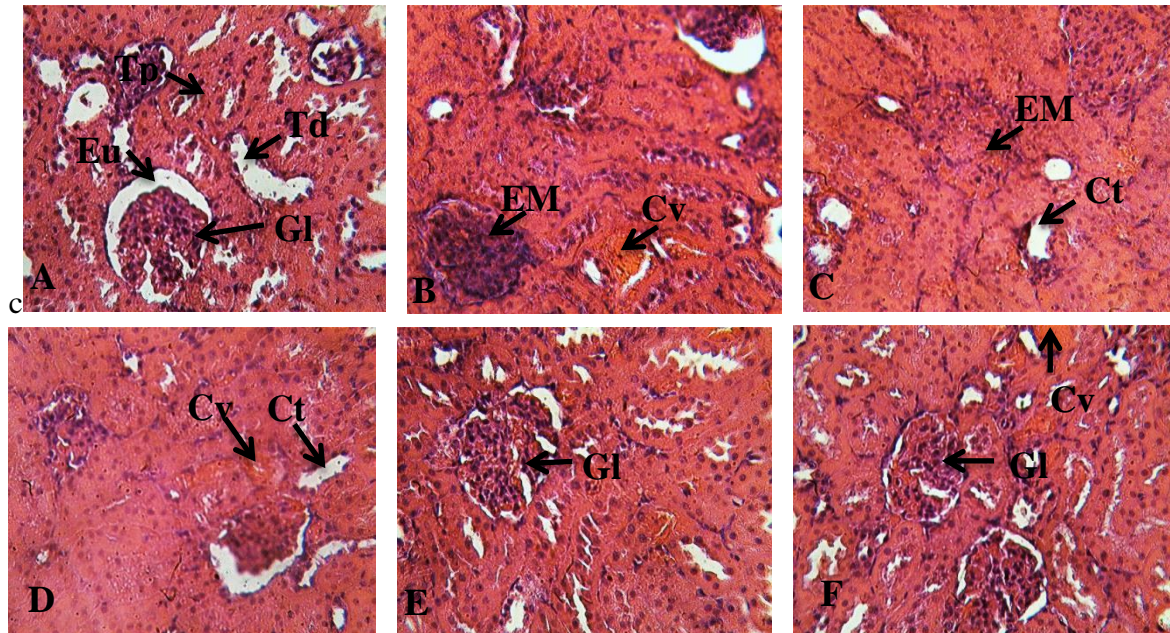


Figure 46: Effets curatifs de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur la structure du rein des rats rendus hypertendus par la consommation d'éthanol (H.E x 400).

Eu: espace urinaire, *Gl*: glomérule, *EM*: expansion mésangiale, *Cv*: congestion vasculaire, *Ct*: clarification tubulaire, *Td*: tube contourné distal, *Tp*: tube contourné proximal. **A**: rein du rat témoin normal, **B**: rein du rat hypertendu traité à l'éthanol (6 g/kg) pendant 3 semaines, **C**: rein du rat hypertendu traité à l'eau distillée pendant 3 semaines, **D**: rein du rat hypertendu traité concomitamment avec l'extrait (150 mg/kg) et l'éthanol pendant 3 semaines, **E**: rein du rat hypertendu traité concomitamment avec l'extrait (300 mg/kg) et l'éthanol pendant 3 semaines, **F**: rein du rat hypertendu traité concomitamment avec le captopril (20 mg/kg) et l'éthanol pendant 3 semaines.

III.1.6. Effets préventifs de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur l'hypertension artérielle induite chez le rat par le DOCA-sel

III.1.6.1. Effets sur le poids corporel des animaux

Le tableau XXXVI montre les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur le poids corporel des rats soumis au DOCA-sel pendant une période expérimentale de 6 semaines. Les résultats montrent que chez les rats témoins traités à l'eau

distillée, le poids corporel (g) est passé durant la période expérimentale de $172,80 \pm 6,28$ g à $205,40 \pm 5,85$ g, soit une augmentation ($p < 0,01$) de 18,86 %. Chez les rats qui ont été traités par le DOCA-sel, le poids corporel a augmenté ($p < 0,001$) de 20,86 % par rapport au poids initial. Le poids corporel des rats qui ont reçu concomitamment le DOCA-sel et l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) a augmenté respectivement de 5,03 % ($p < 0,05$), 7,14 % ($p > 0,05$) et 6,97 % ($p > 0,05$) par rapport au poids initial de chaque groupe.

Tableau XXXVI: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur le poids corporel des rats soumis DOCA-sel

	Eau distillée (10 mL/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + Captopril (20 mg/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)
Poids initial (g)	$172,80 \pm 6,28$	$180,20 \pm 4,85$	$174,80 \pm 4,44$	$198,60 \pm 6,96$	$182,00 \pm 4,74$
Poids final (g)	$205,40 \pm 5,85^{\beta}$	$217,80 \pm 2,87^{\alpha}$	$187,00 \pm 4,66$	$208,60 \pm 4,79^{\gamma}$	$195,20 \pm 6,19$

Chaque valeur représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport poids initial des rats.

III.1.6.2 Effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque

Le tableau XXXVII montre que le traitement des rats normotendus pendant 6 semaines par le DOCA-sel a entraîné une augmentation significative ($p < 0,001$) de la pression artérielle par rapport aux rats témoins ayant reçu de l'eau distillée. Le DOCA-sel a induit par rapport aux animaux témoins une augmentation de la pression artérielle systolique de 71,41 %, de la pression artérielle diastolique 83,83 % et de la pression artérielle moyenne de 78,91 %. L'administration concomitante de DOCA-sel avec l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) a diminué par rapport aux rats témoins traités uniquement au DOCA-sel la pression artérielle. L'extrait de plante aux doses de 150 et de 300 mg/kg a réduit significativement par rapport aux rats recevant uniquement le DOCA-sel la pression artérielle systolique respectivement de 25,93 % et de 28,59 %, la pression artérielle diastolique de 15,79 % et de 23,54 % et la pression artérielle moyenne de 19,66 % et 25,46 %. Chez les rats qui ont reçu en plus du DOCA-sel, le captopril (20 mg/kg), la pression artérielle a significativement diminué de 35,49 % pour la systolique, de 35,62 % pour la diastolique et de 35,57 % pour la moyenne par rapport à celle des rats qui recevaient uniquement le DOCA-sel.

La fréquence cardiaque (FC) de 313 ± 17 battements par minute (BPM) chez les rats témoins était de 373 ± 5 BPM chez les rats rendus hypertendus par administration chronique de DOCA-sel, soit une augmentation significative de 19,16 %. L'administration simultanée

du DOCA-sel et de l'extrait aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg n'a induit aucune variation significative de la fréquence cardiaque par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel. Le captopril (20 mg/kg) administré dans les mêmes conditions que l'extrait de plante a réduit significativement ($p < 0,001$) la fréquence cardiaque de 26,00 % par rapport aux rats recevant uniquement le DOCA-sel.

Tableau XXXVII: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur quelques paramètres hémodynamique des rats soumis au DOCA-sel

	Eau distillée (10 mL/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + captopril (20 mg/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)
PAS (mm Hg)	95,77 ± 5,43	164,19 ± 4,86 ^α	105,91 ± 5,05 ^α	121,60 ± 4,15 ^{βα}	117,24 ± 3,33 ^{βα}
PAD (mm Hg)	72,67 ± 1,80	133,59 ± 7,81 ^α	86,00 ± 4,21 ^{αα}	112,49 ± 7,86 ^{αα}	102,14 ± 1,44 ^{αα}
PAM (mm Hg)	80,37 ± 1,90	143,79 ± 5,58 ^α	92,64 ± 4,18 ^{αα}	115,52 ± 5,55 ^{αα}	107,17 ± 1,69 ^{αα}
FC (battement/min)	313 ± 17	373 ± 5 ^γ	276 ± 16 ^α	365 ± 13 ^γ	369 ± 15 ^γ

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée ; $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel. **PAS:** pression artérielle systolique, **PAD:** pression artérielle diastolique, **PAM:** pression artérielle moyenne, **FC:** fréquence cardiaque.

III.1.6.3. Effets de l'extrait sur quelques paramètres biochimiques sériques

III.1.6.3.1. Effets sur le profil lipidique

Le tableau XXXVIII montre les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur le profil lipidique des rats soumis au DOCA-sel pendant une période expérimentale de 6 semaines. Il ressort du tableau que les taux respectifs en mg/dL de cholestérol total, de triglycérides, de HDL-cholestérol et de LDL-cholestérol étaient de 91,33 ± 3,60, de 82,78 ± 5,73, de 27,03 ± 3,11 et de 47,74 ± 2,12 chez les rats témoins traités à l'eau distillée. Le traitement des animaux au DOCA-sel a induit une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux de cholestérol total, de triglycérides, de LDL-cholestérol et de l'index athérogène par rapport aux témoins normotendus. Chez les rats qui ont reçu en plus du DOCA-sel l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg), nos résultats montrent une réduction significative ($p < 0,001$) du taux de cholestérol total de 54,02 %, de 55,59 % et de 53,91 %, de triglycérides de 39,01 %, de 42,96 % et de 38,52 %, de LDL-cholestérol de 66,83 %, de 69,16 % et de 72,58 % et de l'index athérogène de 73,13 %, de 59,96 % et de 64,41 % respectivement par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-

sel. Le taux de HDL-cholestérol a augmenté significativement chez les rats qui ont reçu en plus du DOCA-sel, le captopril (20 mg/kg) avec un pourcentage d'augmentation de 43,91 % ($p < 0,05$) comparativement aux rats ayant reçu de l'eau distillée; cette augmentation n'est pas significative par rapport aux animaux traités uniquement au DOCA-sel. Le captopril a également diminué significativement ($p < 0,001$) l'index athérogène de 73,13 % par rapport aux rats témoins traités au DOCA-sel.

Tableau XXXVIII: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur certains paramètres lipidiques

	Eau distillée (10 mL/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + captopril (20 mg/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)
Cholestérol (mg/dL)	91,33 ± 3,60	212,66 ± 5,56 ^a	98,00 ± 2,78 ^a	97,77 ± 5,11 ^a	94,44 ± 2,76 ^a
Triglycérides (mg/dL)	82,78 ± 5,73	140,86 ± 6,41 ^a	86,60 ± 5,11 ^a	85,91 ± 2,10 ^a	80,34 ± 2,54 ^a
HDL Cholestérol (mg/dL)	27,03 ± 3,11	32,11 ± 4,90	38,90 ± 2,14 ^γ	30,05 ± 2,54	31,39 ± 3,21
LDL Cholestérol (mg/dL)	47,74 ± 2,12	152,38 ± 4,59 ^a	41,77 ± 1,05 ^a	50,53 ± 3,04 ^a	46,98 ± 1,30 ^a
Index athérogène	2,37 ± 0,03	5,62 ± 0,21 ^a	1,51 ± 0,19 ^{aa}	2,25 ± 0,34 ^a	2,00 ± 0,07 ^{7a}

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., $n = 5$ rats, ^γ $p < 0,05$, ^a $p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée; ^a $p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats hypertendus traités au DOCA-Sel.

III.1.6.3.2. Effets sur quelques marqueurs de la fonction hépatique et rénale

Le tableau XXXIX présente les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* en traitement préventif sur quelques marqueurs des fonctions rénale et hépatique des rats soumis au DOCA-sel.

En ce qui concerne la fonction rénale, le traitement des animaux normotendus par le DOCA-sel a provoqué une augmentation ($p < 0,001$) du taux sanguin de créatinine et de Na^+ et une diminution ($p < 0,05$) de taux de K^+ (18,51 %) par rapport au groupe témoin recevant de l'eau distillée. L'extrait de plante tout comme le captopril a maintenu le taux de ces paramètres rénaux proche de ceux des rats normotendus. Chez les rats qui ont reçu l'extrait à la dose de 150 mg/kg, les taux de créatinine et de Na^+ étaient respectivement inférieurs ($p < 0,001$) de 57,20 % et de 46,25 % tandis que le taux de K^+ était supérieur ($p < 0,01$) de 37,87 %

par rapport aux rats traités au DOCA-sel. Le captopril (20 mg/kg) a induit par rapport au témoin DOCA-sel une réduction ($p < 0,001$) du taux de créatinine de 60,16 %, de Na^+ de 49,48 % et une augmentation ($p < 0,01$) du taux de K^+ de 27,27 %.

Concernant les paramètres hépatiques, le traitement des rats normotendus par le DOCA-Sel pendant six semaines a provoqué une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux d'ASAT de près de 3,41 fois, d'ALAT de près de 3,23 fois, d'ALP de près de 2,47 fois et de GGT de près de 3,24 fois par rapport aux rats témoins soumis à l'eau distillée. L'administration de l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) aux rats recevant en même temps le DOCA-sel a provoqué respectivement par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel une réduction significative ($p < 0,001$) et de manière dose dépendante du taux d'ASAT de 46,69 % et de 61,65 %, d'ALAT de 60,01 % et de 67,42 %, d'ALP de 51,27 % et de 56,99 % et de GGT de 61,71 % et de 62,83 %. Le captopril (20 mg/kg) administré dans les mêmes conditions que l'extrait de plante a aussi réduit significativement ($p < 0,001$) le taux des marqueurs de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, ALP et GGT) évalués dans le présent travail par rapport aux animaux ayant reçu durant l'expérimentation le DOCA-sel.

Tableau XXXIX: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur quelques paramètres de la fonction hépatique et rénale des rats soumis au DOCA-sel

	Eau distillée (10 mL/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + captopril (20 mg/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + <i>J. macrantha</i> (150 mg/kg)	DOCA (15 mg/kg) –Sel (1 %) + <i>J. macrantha</i> (300 mg/kg)
Créatinine (mg/dL)	0,91 ± 0,15	2,36 ± 0,42 ^a	0,94 ± 0,03 ^a	1,01 ± 0,07 ^a	0,95 ± 0,11 ^a
Na⁺ (mmol/L)	75,73 ± 4,98	190,32 ± 5,49 ^a	96,14 ± 3,52 ^{γa}	102,29 ± 6,56 ^{βa}	107,45 ± 5,86 ^{αa}
K⁺ (mmol/L)	0,81 ± 0,05	0,66 ± 0,04 ^γ	0,84 ± 0,02 ^b	0,91 ± 0,04 ^b	0,90 ± 0,04 ^b
ASAT (U/L)	31,74 ± 0,92	108,32 ± 4,93 ^a	40,77 ± 1,69 ^{γa}	57,74 ± 1,92 ^{αa}	41,54 ± 2,89 ^{γa}
ALAT (U/L)	22,06 ± 2,58	71,28 ± 1,15 ^a	23,82 ± 2,68 ^a	28,50 ± 1,63 ^a	23,22 ± 1,82 ^a
ALP (U/L)	37,40 ± 2,46	92,67 ± 4,50 ^a	39,48 ± 3,79 ^a	45,15 ± 2,42 ^a	39,85 ± 2,44 ^a
GGT (U/L)	6,58 ± 0,51	21,34 ± 2,26 ^a	7,85 ± 0,74 ^a	8,17 ± 0,60 ^a	7,93 ± 0,51 ^a

Chaque valeur représente la moyenne ± E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel.

III.1.6.4. Effets de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* sur quelques paramètres du statut oxydant tissulaire

a. Effets sur l'activité de la catalase

L'activité de la catalase exprimée en mmol de H₂O₂ décomposé/min/mg de protéines est de 4,33 ± 0,63 dans l'aorte, 32,83 ± 4,11 dans le cœur, 26,21 ± 2,74 dans le foie et de 20,80 ± 3,85 dans le rein des rats témoins traités à l'eau distillée (Figure 47). Chez les rats qui ont reçu le DOCA-sel, nos résultats montrent une diminution de l'activité de la catalase de 42,03 % (p < 0,01) dans l'aorte, de 37,83 % (p < 0,05) dans le cœur, de 34,49 % (p < 0,05) dans le foie et de 27,40 % (p < 0,05) dans le rein par rapport aux rats normotendus. L'administration concomitante du DOCA-sel et de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg a induit par rapport aux rats témoins traités au DOCA-sel une augmentation du taux de catalase de 42,62 % (p < 0,05) et de 78,08 % (p < 0,01) dans l'aorte, de 64,57 % (p < 0,05) et de 29,93 % (p < 0,05) dans le cœur, de 44,73 % (p < 0,05) et de 52,50 % (p < 0,05) dans le foie et de 56,95 % (p < 0,01) et de 64,03 % (p < 0,01) dans le rein. L'utilisation du captopril (20 mg/kg) dans les mêmes conditions que l'extrait a également induit une augmentation significative du taux de catalase de 57,96 % (p < 0,01) dans le cœur et de 52,50 % (p < 0,01) dans le foie par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel.

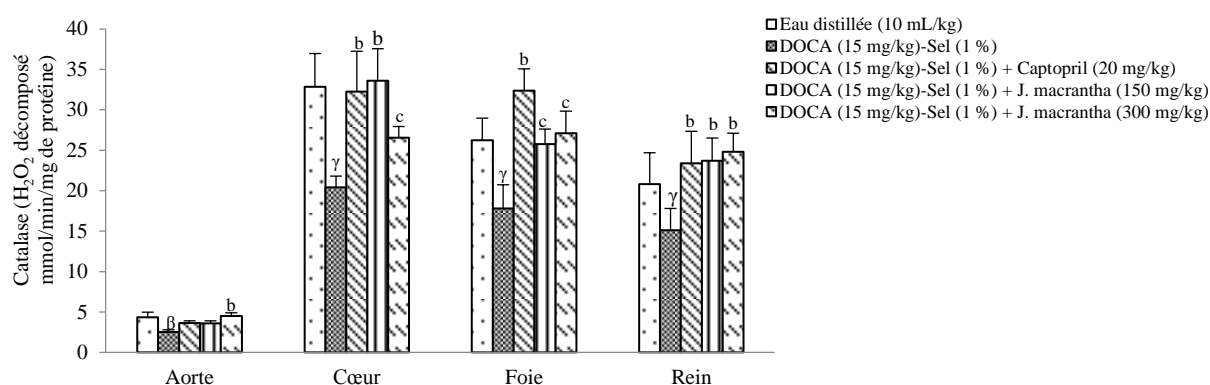


Figure 47: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur l'activité de la catalase des rats soumis au DOCA-sel.

Chaque point représente la moyenne ± E.S.M., n= 5 rats, ^γp < 0,05, ^βp < 0,01 différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée ; ^cp < 0,05, ^bp < 0,01 différence significative par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel.

b. Effets sur l'activité de la superoxyde dismutase

Le traitement des rats normotendus au DOCA-Sel pendant une période expérimentale de 6 semaines a significativement réduit l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) dans l'aorte, le foie et le rein (Figure 48). L'activité de la SOD chez les rats témoins normotendus était de $2,14 \pm 0,38$ dans l'aorte, de $2,95 \pm 0,34$ dans le foie et de $2,22 \pm 0,19$ dans le rein. Le DOCA-sel a réduit cette activité de la SOD de 52,33 % ($p < 0,05$) dans l'aorte, de 63,72 % ($p < 0,05$) dans le foie et de 58,55 % ($p < 0,01$) dans le rein par rapport aux rats témoins. Le traitement concomitant des animaux avec le DOCA-sel et l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg) ou le captopril (20 mg/kg) a induit par rapport aux rats témoins soumis au DOCA-sel une augmentation de cette activité. L'activité de la SOD était significativement ($p < 0,05$) supérieure de 80,39 % et de 86,27 % dans l'aorte, de 108,00 % et de 132,71 % dans le foie et de 105,43 % et de 121,73 % dans le rein des animaux qui ont reçu simultanément le DOCA-sel et l'extrait aqueux aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg comparativement aux animaux rendus hypertendus.

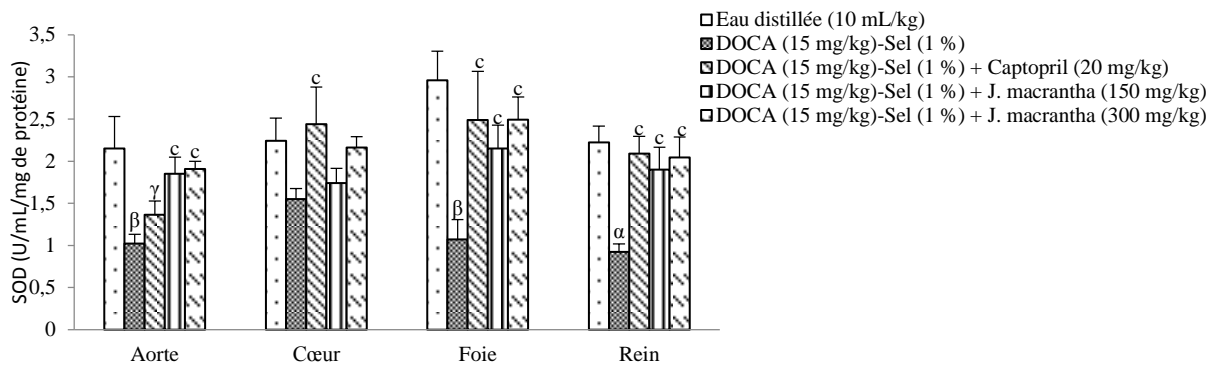


Figure 48: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur l'activité de la superoxyde dismutase des rats soumis au DOCA-sel.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$, $^{\alpha}p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée; $^{\delta}p < 0,05$ différence significative par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel.

c. Effets sur la concentration en malondialdéhyde

La concentration en malondialdéhyde (MDA) exprimée en $\mu\text{mol/mg}$ de tissu était de $3,15 \pm 0,44$ dans l'aorte, de $22,31 \pm 2,04$ dans le cœur, de $26,26 \pm 2,82$ dans le foie et de $24,47 \pm 2,86$ dans le rein des rats soumis à l'eau distillée durant l'expérimentation (Figure 49). Chez les rats qui ont reçu le DOCA-sel pendant 6 semaines, la concentration de MDA a augmenté significativement de près de 2,75 fois dans l'aorte, de 78,79 % ($p < 0,001$) dans le

cœur, de 75,09 % ($p < 0,01$) dans le foie et de 112,38 % ($p < 0,001$) dans le rein par rapport aux animaux témoins traités à l'eau distillée. Dans les organes des rats traités au DOCA-sel et à l'extrait (150 et 300 mg/kg), le taux de MDA était significativement inférieur à celui déterminé dans les organes des rats rendus hypertendus par le DOCA-sel. La réduction du taux de MDA chez les rats qui ont reçu l'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg était de 49,25 % et de 52,36 % dans l'aorte ($p < 0,001$), de 19,22 % et de 37,52 % dans le cœur ($p < 0,001$), de 34,40 % et de 37,36 % dans le foie ($p < 0,01$) et de 23,16 % ($p < 0,05$) et de 41,47 % ($p < 0,001$) dans le rein par rapport aux rats hypertendus. Le captopril (20 mg/kg) a également réduit la concentration de MDA de 57,43 % dans l'aorte ($p < 0,001$), de 34,57 % dans le cœur ($p < 0,001$), de 36,36 % dans le foie ($p < 0,01$) et de 44,44 % dans le rein ($p < 0,001$) par rapport aux rats traités au DOCA-sel.

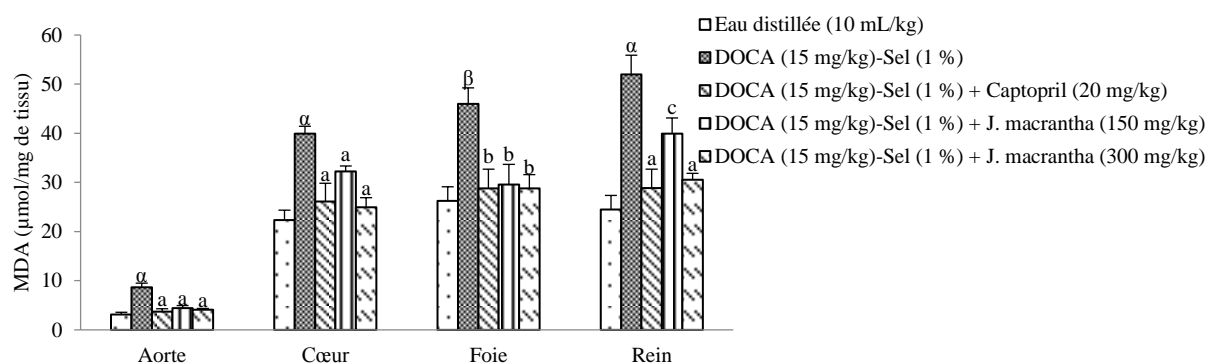


Figure 49: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur le taux de malondialdéhyde des rats soumis au DOCA-sel.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^b p < 0,01$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats témoins traités à l'eau distillée ; $^c p < 0,05$, $^b p < 0,01$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel.

- **Effets sur le taux de nitrites**

La figure 50 montre que le traitement des rats normotendus par le DOCA-sel pendant 6 semaines entraîne une diminution du taux de nitrites (μM) de 41,29 % ($p < 0,05$) dans l'aorte, de 45,08 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 26,57 % ($p < 0,05$) dans le foie et de 24,82 % ($p < 0,01$) dans le rein comparativement aux rats témoins traités à l'eau distillée. L'administration concomitante de l'extrait et du DOCA-sel a induit une augmentation dose dépendante du taux de nitrites par rapport au groupe DOCA-sel témoin. La concentration en nitrites chez les animaux qui ont reçu l'extrait de plante aux doses respectives de 150 et de 300 mg/kg était supérieure de 26,62 % ($p < 0,01$) et de 48,66 % ($p < 0,001$) dans l'aorte, de

44,05 % ($p < 0,001$) et de 60,39 % ($p < 0,001$) dans le cœur, de 21,56 % ($p > 0,05$) et de 31,56 % ($p < 0,05$) dans le foie et de 13,53 % ($p > 0,05$) et de 28,28 % ($p < 0,05$) dans le rein comparé aux rats rendus hypertendus. Le captopril (20 mg/kg) administré dans les mêmes conditions que l'extrait a également induit une augmentation significative du taux de nitrites dans les différents organes investigués par rapport aux animaux qui ont reçu uniquement le DOCA-sel.

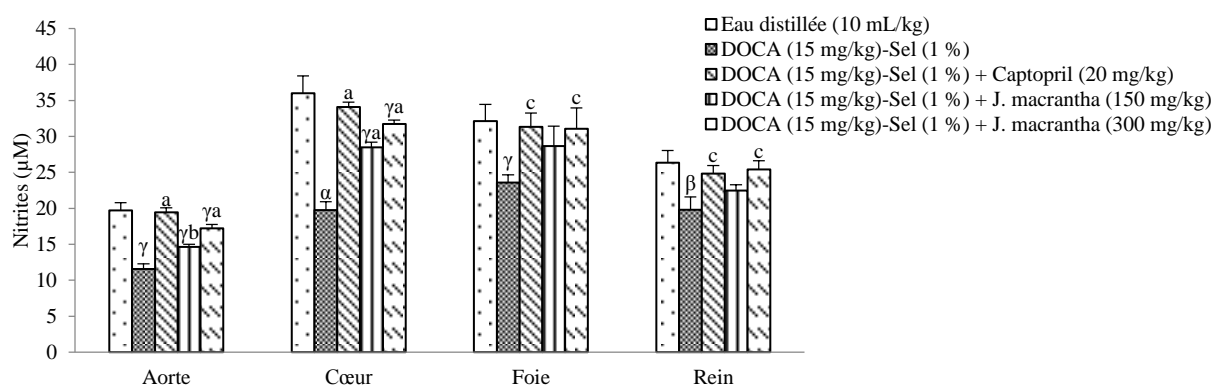


Figure 50: Effets préventifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur le taux de nitrites des rats soumis au DOCA-sel.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, $^{\gamma}p < 0,05$, $^{\beta}p < 0,01$ différence significative par rapport aux rats contrôles traités à l'eau distillée ; $^c p < 0,05$, $^a p < 0,001$ différence significative par rapport aux rats rendus hypertendus par le DOCA-sel.

III.1.7. Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur la vasomotricité des anneaux aortiques précontractés à la phényléphrine

La figure 51 montre les effets vasorelaxants de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* aux concentrations respectives de 10^{-3} à 1 mg/mL sur des anneaux aortiques de rat avec et sans endothélium. Il ressort de cette figure que l'extrait a induit une vasorelaxation concentration dépendante sur anneaux avec et sans endothélium précontractés à la phényléphrine. Sur les anneaux intacts, l'extrait a provoqué une relaxation de $12,5 \pm 2,7$ % à la concentration de 10^{-3} mg/mL, de $43,6 \pm 9,2$ % à la concentration de 10^{-2} mg/mL, de $54,9 \pm 7,8$ % à la concentration de 10^{-1} mg/mL et de $59,0 \pm 9,2$ % à la concentration de 1 mg/mL. L'ablation de l'endothélium a réduit de façon significative l'effet vasodilatateur de l'extrait aux concentrations de $3 \cdot 10^{-3}$ à $3 \cdot 10^{-1}$ mg/mL. Par rapport aux anneaux d'aortes intacts, le retrait de l'endothélium a provoqué une réduction de l'activité vasodilatatrice de l'extrait aqueux de 82,52 % ($p < 0,05$) et de 40,84 % ($p < 0,01$) aux concentrations de $3 \cdot 10^{-3}$ et de $3 \cdot 10^{-1}$ mg/mL respectivement. La relaxation maximale de $59,0 \pm 9,2$ % obtenue avec l'extrait

de plante (1 mg/mL) sur anneaux intacts est passée à $49,7 \pm 1,7$ % sur anneaux dénudés précontractés à la phényléphrine, soit une réduction de 15,76 % ($p > 0,05$).

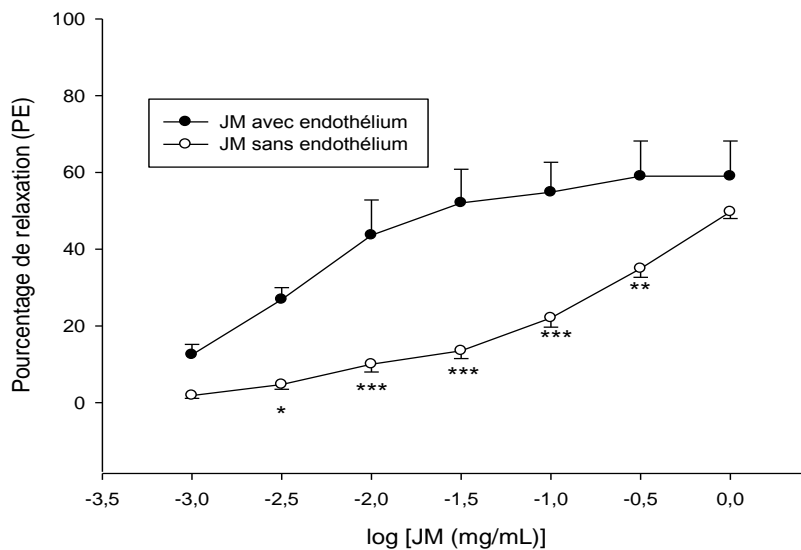


Figure 51: Effets des concentrations cumulées de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur la contraction des anneaux aortiques induite par la phényléphrine.

Chaque point représente la moyenne \pm E.S.M., $n = 5$ rats, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ différence significative par rapport aux anneaux avec endothélium, JM: *Jateorhiza macrantha*.

III.1.8 Toxicité de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

III.1.8.1 Toxicité aiguë

L'administration d'une dose unique de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* (2,5 ou 5 g/kg) aux souris des deux sexes n'a entraînée aucune mortalité, ni aucun signe clinique visible de toxicité au niveau du comportement ou des organes internes pendant la période d'observation (7 jours) par rapport aux souris témoins traitées à l'eau distillée (1 mL/100 g).

L'évolution pondérale tout comme les consommations hydrique et alimentaire des animaux qui ont reçu l'extrait aqueux de *J. macrantha* (2,5 ou 5 g/kg) ne montrent aucune variation significative aussi bien chez les mâles que chez les femelles par rapport à leurs témoins respectifs (Tableau XL). Les résultats de la toxicité aiguë indiquent que la dose létale 50 (LD₅₀) de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* en administration orale est supérieure à 5 g/kg de poids corporel.

Tableau XL: Evolution pondérale et consommations hydrique et alimentaire des souris après administration d'une dose unique de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*

<i>Jateorhiza macrantha</i> (g/kg)		Evolution pondérale des souris (g)	Consommation hydrique (mL/souris/jour)	Consommation alimentaire (g/souris/jour)
Mâles				
0	Jour (0)	23,00 ± 0,32	3,68 ± 0,82	5,64 ± 1,26
	Jour (7)	25,60 ± 0,68	3,22 ± 0,72	3,78 ± 0,85
2,5	Jour (0)	23,40 ± 0,40	3,46 ± 0,77	4,40 ± 0,98
	Jour (7)	27,20 ± 0,66	2,61 ± 0,59	4,08 ± 0,91
5	Jour (0)	24,80 ± 1,07	4,61 ± 1,03	5,55 ± 1,24
	Jour (7)	28,60 ± 0,93	3,43 ± 0,76	4,01 ± 0,90
Femelles				
0	Jour (0)	24,40 ± 0,60	2,94 ± 0,66	2,94 ± 0,66
	Jour (7)	25,40 ± 1,36	4,72 ± 1,06	3,72 ± 0,83
2,5	Jour (0)	24,40 ± 1,29	3,34 ± 0,75	3,34 ± 0,76
	Jour (7)	25,80 ± 1,16	4,04 ± 0,90	4,04 ± 0,90
5	Jour (0)	24,20 ± 0,58	3,39 ± 0,76	3,39 ± 0,76
	Jour (7)	25,40 ± 0,75	3,91 ± 0,86	3,91 ± 0,88

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM; n = 5; **Jour (0)**: jour de l'administration de l'extrait; **Jour (7)**: septième jour après le traitement.

III.1.8.2. Toxicité subchronique

III.1.8.2.1. Effets de l'extrait sur l'évolution pondérale et les consommations hydrique et alimentaire des souris

La masse pondérale des souris au début et au terme des 42 jours de traitement subaigu et deux semaines après arrêt du traitement est illustrée par les tableaux XLI et XLII. L'administration en dose unique quotidienne de l'extrait aqueux de *J. macrantha* aux doses respectives de 150, 300 et de 600 mg/kg pendant six semaines a entraîné respectivement une baisse significative ($p < 0,001$) du poids corporel des souris de 28,81 %, 30,13 % et 35,36 % chez les mâles et de 39,10 %, 32,43 % et 32,94 % chez les femelles par rapport aux témoins. Après arrêt de l'administration de l'extrait de plante, il a été observé au bout de deux

semaines une légère reprise du poids corporel. Cependant, le poids corporel aux doses de 300 et 600 mg/kg chez les souris mâles reste significativement inférieur à celui des animaux témoins traités à l'eau distillée.

L'administration de l'extrait aqueux de *J. macrantha* aux doses respectives de 150, 300 et 600 mg/kg pendant six semaines a entraîné une diminution significative ($p < 0,05$) de la consommation alimentaire journalière moyenne aussi bien chez les mâles que chez les femelles par rapport aux souris traités à l'eau distillée (Tableau XLI). A la dose de 600 mg/kg, la consommation alimentaire des souris a diminué de 24,33 % chez les mâles et de 58,35 % chez les femelles par rapport à la prise alimentaire initiale.

Les prises hydriques des souris traitées ont également diminué. La prise hydrique a diminué significativement ($p < 0,01$) uniquement chez les souris femelles à toutes les doses (Tableau XLII).

L'arrêt du traitement pendant deux semaines s'est traduit par une augmentation significative ($p < 0,05$) de la consommation alimentaire à toutes les doses chez les souris des deux sexes par rapport à la dernière semaine de traitement.

Tableau XLI: Evolution pondérale et consommations hydrique et alimentaire des souris après administration de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* en traitement subaiguë

<i>Jateorhiza macrantha</i> (g/kg)		Evolution pondérale des souris (g)	Consommation hydrique (mL/souris/jour)	Consommation alimentaire (g/souris/jour)
Mâles				
0	Jour (0)	21,38 ± 0,38	2,65 ± 0,43	4,83 ± 0,79
	Jour (42)	28,63 ± 0,77	2,69 ± 0,32	5,15 ± 0,05
150	Jour (0)	21,63 ± 0,46	3,73 ± 0,80	6,29 ± 0,40
	Jour (42)	18,13 ± 1,01 ^a	2,29 ± 0,11	2,43 ± 0,53 ^γ
300	Jour (0)	21,75 ± 0,45	2,85 ± 0,24	4,65 ± 0,42
	Jour (42)	20,00 ± 0,50 ^a	2,12 ± 0,17	2,31 ± 0,72 ^γ
600	Jour (0)	21,38 ± 0,32	4,23 ± 0,48	4,85 ± 0,34
	Jour (42)	18,25 ± 0,86 ^a	2,63 ± 0,07	3,67 ± 0,17 ^γ
Femelles				
0	Jour (0)	23,88 ± 0,77	4,83 ± 1,02	5,04 ± 0,63
	Jour (42)	28,13 ± 0,69	5,00 ± 0,36	5,13 ± 0,59
150	Jour (0)	23,25 ± 0,32	3,65 ± 0,52	4,27 ± 0,60
	Jour (42)	17,13 ± 0,65 ^a	2,02 ± 0,32 ^β	2,88 ± 0,17 ^γ
300	Jour (0)	23,00 ± 0,24	4,69 ± 0,83	5,58 ± 0,31
	Jour (42)	18,00 ± 0,48 ^a	2,03 ± 0,06 ^β	3,67 ± 0,35 ^γ
600	Jour (0)	23,38 ± 0,75	2,40 ± 0,38	5,21 ± 0,33
	Jour (42)	16,88 ± 0,94 ^a	1,81 ± 0,10 ^β	2,17 ± 0,19 ^γ

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM: $n = 5$; **Jour (0)**: début du traitement; **Jour (42)**: sixième semaine de traitement. ^γ $p < 0,05$, ^β $p < 0,01$, ^a $p < 0,001$, différence significative par rapport aux témoins.

Tableau XLII: Evolution pondérale et consommations hydrique et alimentaire des souris deux semaines après arrêt du traitement avec l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* en traitement subaiguë

Dose de <i>Jateorhiza macrantha</i> préalablement administrée (g/kg)		Evolution pondérale des souris (g)	Consommation hydrique (mL/souris/jour)	Consommation alimentaire (g/souris/jour)
°Mâles				
0	Jour (42)	27,00 ± 0,71	2,08 ± 0,42	3,79 ± 0,17
	Jour (56)	29,75 ± 1,23	3,33 ± 0,21	6,54 ± 1,27
150	Jour (42)	21,75 ± 0,67	2,43 ± 0,38	2,43 ± 0,27
	Jour (56)	22,5 ± 0,77	2,17 ± 0,08	3,5 ± 0,85 ^y
300	Jour (42)	21,75 ± 0,43	2,46 ± 0,25	4,21 ± 0,27
	Jour (56)	22,25 ± 0,56 ^y	2,46 ± 0,25	6,33 ± 0,85 ^y
600	Jour (42)	21,50 ± 0,07	2,79 ± 0,27	7,42 ± 1,33
	Jour (56)	21,84 ± 0,03 ^y	2,42 ± 0,08	8,42 ± 1,96 ^y
Femelles				
0	Jour (42)	28,00 ± 0,41	4,33 ± 0,51	6,00 ± 0,25
	Jour (56)	29,25 ± 0,63	4,5 ± 0,25	10,85 ± 2,30
150	Jour (42)	21,00 ± 0,71	2,43 ± 0,30	4,63 ± 0,38
	Jour (56)	21,75 ± 0,48	3,00 ± 0,51	5,25 ± 0,71 ^y
300	Jour (42)	20,50 ± 0,29	2,92 ± 0,11	8,25 ± 0,29
	Jour (56)	20,00 ± 0,41	3,17 ± 0,17	14,33 ± 0,33 ^y
600	Jour (42)	19,25 ± 0,48	2,67 ± 0,08	4,46 ± 0,33
	Jour (56)	20,00 ± 0,41	3,75 ± 0,43	5,5 ± 0,44 ^y

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM: n = 5; **Jour (42):** dernier jour de traitement avec l'extrait de plante; **Jour (56):** deuxième semaine après arrêt de traitement. ^yp < 0,05, différence significative par rapport aux témoins.

III.1.8.2.2. Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur le poids relatif de quelques organes

L'effet du traitement à l'extrait de *J. macrantha* sur le poids relatif du foie, des poumons et des reins est illustré par les figures 52 et 53. L'administration de l'extrait aqueux de *J. macrantha* pendant six semaines n'a pas entraînée de variation significative du poids relatif des organes (foie, poumon, rein) des souris traitées par rapport aux témoins. Deux semaines après arrêt de l'administration de l'extrait de *J. macrantha*, aucune variation significative du poids relatif des organes n'a été enregistrée chez les souris laissées en

observation aussi bien par rapport à leur témoin respectif que par rapport aux souris sacrifiées dès la fin du traitement subaigu.

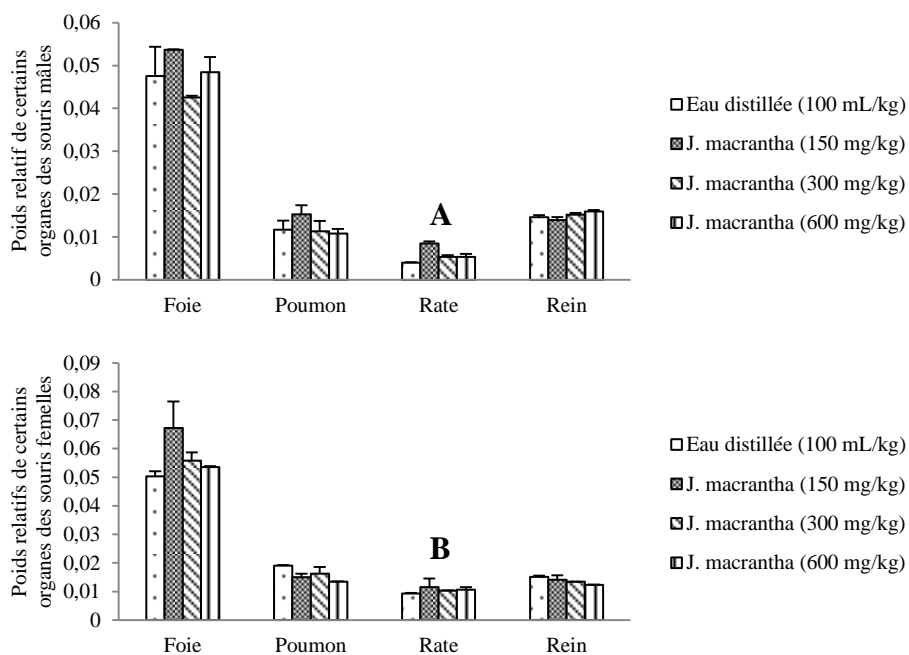


Figure 52: Effets de l'extrait sur le poids relatifs de certains organes des souris mâles (A) et femelles (B) en toxicité subaiguë.

Chaque point représente la moyenne \pm ESM: $n = 5$.

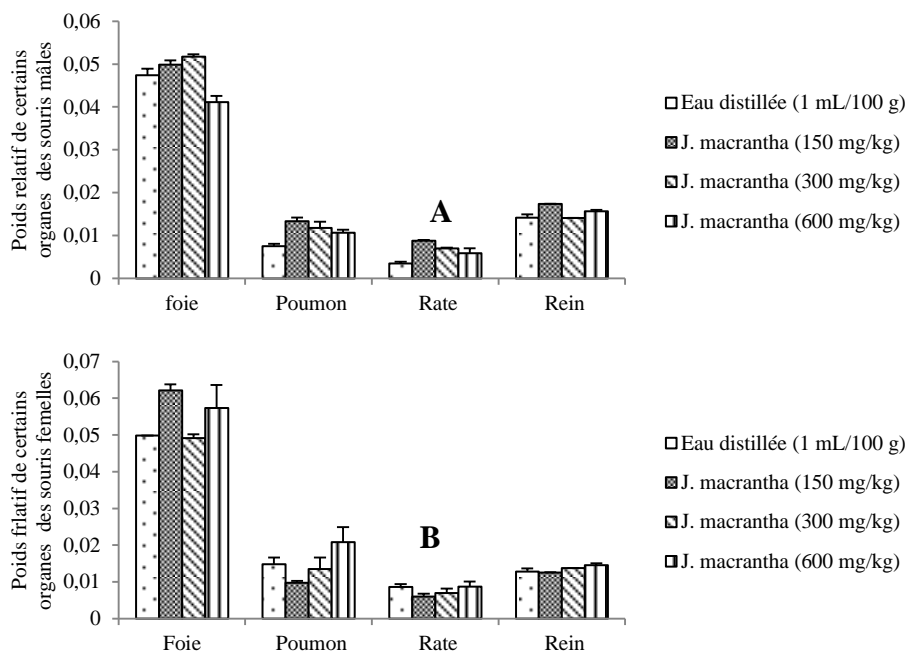


Figure 53: Effets de l'extrait sur le poids relatif de certains organes des souris mâles (A) et femelles (B) deux semaines après arrêt de traitement.

Chaque point représente la moyenne \pm ESM: $n = 3$.

III.1.8.2.3 Effets de l'extrait sur quelques paramètres hématologiques

Les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur quelques paramètres hématologiques des souris en fin de traitement subaigu sont présentés dans le tableau XLIII. Les résultats montrent que les différentes doses de l'extrait administrées quotidiennement pendant 42 jours n'ont pas provoqué de variations significatives du taux des paramètres hématologiques évalués (globules blancs, globules rouges, hématocrite, hémoglobine et concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) par rapport aux souris témoins ayant reçu de l'eau distillée. L'extrait a cependant induit une diminution significative ($p < 0,05$) du volume corpusculaire moyen aux doses de 300 et de 600 mg/kg chez les femelles par rapport aux animaux témoins.

Après 2 semaines d'observation sans traitement avec l'extrait, le volume corpusculaire moyen dans tous les groupes préalablement traités à l'extrait reste significativement inférieur par rapport aux groupes témoins respectifs (Tableau XLIV). Le taux d'hématocrites chez les souris mâles qui ont reçu préalablement l'extrait (600 mg/kg) est significativement inférieur ($p < 0,05$) par rapport à la valeur de ce paramètre observée chez les témoins.

Tableau XLIII: Effets du traitement subaigu à l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur quelques paramètres hématologiques des souris

	Eau distillée (10 mL/kg)	Dose de <i>Jateorhiza macrantha</i> administrée (mg/kg)		
		150	300	600
Mâles				
GB (10³/uL)	6,45 ± 1,68	8,23 ± 0,48	6,65 ± 2,55	5,80 ± 2,10
GR (10⁶/uL)	8,55 ± 0,66	7,78 ± 1,03	8,63 ± 0,05	6,84 ± 0,35
Hématocrite (%)	35,20 ± 2,47	37,00 ± 1,00	35,45 ± 1,25	30,10 ± 0,40
Hémoglobine (g/dl)	15,00 ± 1,45	13,40 ± 2,60	16,45 ± 0,05	13,05 ± 1,05
VCM (fL)	41,50 ± 0,32	39,00 ± 1,00	41,50 ± 1,50	44,00 ± 2,00
CCMH (g/kg)	42,35 ± 1,11	43,50 ± 0,90	46,55 ± 1,45	43,25 ± 4,05
Femelles				
GB (10³/uL)	7,05 ± 0,75	6,80 ± 0,10	6,55 ± 0,15	6,50 ± 1,10
GR (10⁶/uL)	9,18 ± 0,96	8,52 ± 0,04	7,34 ± 0,10	7,95 ± 0,93
Hématocrite (%)	34,85 ± 4,55	35,95 ± 0,55	33,75 ± 0,10	35,50 ± 4,40
Hémoglobine (g/dl)	14,45 ± 1,05	14,45 ± 0,45	13,10 ± 2,80	13,50 ± 2,10
VCM (fL)	38,00 ± 1,00	39,50 ± 2,50	44,50 ± 0,50 ^γ	44,50 ± 0,50 ^γ
CCMH (g/kg)	41,85 ± 2,45	43,30 ± 0,90	42,70 ± 5,00	37,90 ± 1,10

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM; n= 5; ^γp < 0,05, ^βp < 0,01, ^αp < 0,001, différence significative par rapport aux témoins. **GB**: Globules blancs, **GR**: Globules rouges, **VCM**: Volume corpusculaire moyen, **CCMH**: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

Tableau XLIV: Paramètres hématologiques des souris deux semaines après arrêt de l'administration répétée de l'extrait.

	Eau distillée (10 mL/kg)	Dose de <i>Jateorhiza macrantha</i> préalablement administrée (mg/kg)		
		150	300	600
Mâles				
GB (10 ³ /uL)	7,85 ± 2,95	7,65 ± 1,25	8,45 ± 0,45	9,35 ± 2,35
GR (10 ⁶ /uL)	7,84 ± 0,15	7,47 ± 0,20	7,31 ± 0,18	7,49 ± 0,54
Hématocrite (%)	36,60 ± 0,40	34,00 ± 0,40	38,80 ± 3,00	32,10 ± 1,40 ^y
Hémoglobine (g/dl)	13,65 ± 0,05	13,65 ± 0,95	13,35 ± 0,25	13,35 ± 0,05
VCM (fL)	46,00 ± 2,00	40,50 ± 0,50 ^y	42,00 ± 4,00 ^y	43,00 ± 1,00 ^y
CCMH (g/kg)	8,25 ± 0,30	7,65 ± 0,05	7,55 ± 0,25 ^y	7,00 ± 0,20 ^y
Femelles				
GB (10 ³ /uL)	8,85 ± 1,75	8,00 ± 0,00	7,90 ± 0,00	7,50 ± 0,30
GR (10 ⁶ /uL)	9,02 ± 0,40	8,76 ± 0,06	8,78 ± 0,01	8,73 ± 0,19
Hématocrite (%)	34,80 ± 1,20	38,05 ± 0,45	33,50 ± 0,50	35,30 ± 1,60
Hémoglobine (g/dl)	14,20 ± 0,70	15,40 ± 0,50	12,65 ± 0,25	13,20 ± 0,10
VCM (fL)	38,50 ± 0,50	43,50 ± 0,50	42,50 ± 1,50	40,50 ± 2,50
CCMH (g/kg)	6,75 ± 0,25	7,10 ± 0,20	7,10 ± 0,10	7,00 ± 0,20

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM; n=3; ^yp < 0,05 différence significative par rapport aux témoins. **GB:** Globules blancs, **GR:** Globules rouges, **VCM:** Volume corpusculaire moyen, **CCMH:** concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

III.1.8.2.4 Effets de l'extrait sur quelques paramètres biochimiques

L'administration répétée de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* a provoqué une augmentation du taux d'ALAT et d'ASAT à toutes les doses chez les souris mâles et femelles par rapport à leurs témoins respectifs (Tableau XLV). L'augmentation du taux d'ALAT et d'ASAT (p < 0,05) à la faible dose de 150 mg/kg était respectivement de 16,70 % (p < 0,05) et de 2,57 % (p > 0,05) chez les mâles et de 51,54 % (p < 0,001) et de 32,88 % (p < 0,01) chez les femelles par rapport à leurs témoins respectifs. L'augmentation du taux de ces transaminases reste significative (p < 0,01) deux semaines après arrêt du traitement aussi bien chez les souris mâles que chez les souris femelles par rapport à leurs témoins respectifs. En comparant les taux de transaminases chez les souris dès arrêt de l'administration de l'extrait et deux semaines après arrêt du traitement, les résultats montrent une diminution aussi bien du taux d'ALAT que du taux d'ASAT (Tableau XLVI).

L'administration de l'extrait aqueux de *J. macrantha* pendant six semaines a entraîné une augmentation significative (p < 0,01) du taux de créatinine. Le taux de créatinine de 0,18 ± 0,03 mg/dL chez les souris témoins mâles et de 0,33 ± 0,04 mg/dL chez les souris témoins femelles était respectivement de 0,25 ± 0,04 et 0,45 ± 0,03 mg/dL chez les souris traités avec

l'extrait à la dose de 150 mg/kg et de $0,59 \pm 0,02$ et $0,45 \pm 0,04$ mg/dL chez les animaux ayant reçu la forte dose de 600 mg/kg pendant 6 semaines (Tableau XLV). Deux semaines après arrêt du traitement, nos résultats ne montrent pas de variation significative du taux de créatinine chez les souris mâles et femelles traitées par rapport à leurs témoins respectifs (Tableau XLVI). Le taux de créatinine a diminué de 32,00 % et de 43,33 % aux doses de 300 et de 600 mg/kg respectivement chez les souris mâles et de 60,86 %, 36,00 % et 26,09 % aux doses de 150, 300 et 600 mg/kg respectivement chez les souris femelles par rapport au taux observé chez les animaux sacrifiés dès la fin du traitement subaigu.

L'administration quotidienne de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* pendant une période expérimentale de six semaines a provoqué une augmentation significative du taux de cholestérol total de 20,35 % ($p < 0,05$), de 29,00 % ($p < 0,001$) et de 30,82 % ($p < 0,001$) chez les souris mâles et de 6,67 % ($p < 0,05$), de 13,65 % ($p < 0,05$) et de 28,45 % ($p < 0,001$) chez les souris femelles aux doses respectives de 150, 300 et 600 mg/kg par rapport aux souris témoins. Le taux de LDL-cholestérol a également augmenté significativement ($p < 0,05$) de 34,38 % à la dose de 150 mg/kg, de 41,12 % à la dose de 300 mg/kg et de 43,06 % à la dose de 600 mg/kg chez les souris mâles traitées par rapport aux témoins. Une augmentation significative ($p < 0,01$) du taux de triglycérides a été notée aux doses respectives de 300 et 600 mg/kg chez les souris mâles et à la dose de 600 mg/kg chez les souris femelles comparativement aux animaux témoins soumis à l'eau distillée (Tableau XLV). Chez les souris mâles, la concentration de triglycérides a augmenté d'environ 2,78 fois et chez les femelles de près de 7,64 fois à la dose de 600 mg/kg.

Après arrêt du traitement subaigu, le taux de cholestérol total et de triglycérides à la dose 600 mg/kg chez les souris des deux sexes ainsi que le taux de LDL restent encore significativement élevés ($p < 0,001$) par rapport aux témoins (Tableau XLVI). Le taux de triglycérides a diminué de 17,96 % chez les souris femelles traitées à la dose de 600 mg/kg par rapport aux souris de même sexe sacrifiées après 42 jours de traitement avec l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha*.

Tableau XLV: Effets du traitement subaigu à l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur quelques paramètres biochimiques sériques

	Eau distillée (10 mL/kg)	Dose de <i>Jateorhiza macrantha</i> administrée (mg/kg)		
		150	300	600
Mâles				
ALAT (U/L)	38,13 ± 0,97	44,50 ± 1,24 ^γ	44,25 ± 1,03 ^γ	47,25 ± 0,78 ^α
ASAT (U/L)	50,55 ± 0,54	51,85 ± 1,68	57,45 ± 1,55 ^γ	62,70 ± 1,59 ^α
Créatinine (mg/dL)	0,18 ± 0,03	0,25 ± 0,04	0,49 ± 0,02 ^β	0,59 ± 0,02 ^α
Cholestérol (mg/dL)	18,62 ± 0,97	22,41 ± 0,78 ^γ	24,02 ± 0,64 ^α	24,36 ± 0,97 ^α
HDL cholestérol (mg/dL)	7,54 ± 0,18	7,42 ± 0,72	8,05 ± 0,66	8,19 ± 0,14
LDL cholestérol (mg/dL)	10,82 ± 1,06	14,54 ± 1,35 ^γ	15,27 ± 1,02 ^γ	15,48 ± 0,81 ^γ
Triglycérides (mg/dL)	1,27 ± 0,34	2,27 ± 0,85	3,50 ± 0,19 ^β	3,54 ± 0,19 ^β
Femelles				
ALAT (U/L)	27,88 ± 0,43	42,25 ± 1,05 ^α	45,13 ± 1,93 ^α	43,63 ± 0,85 ^α
ASAT (U/L)	29,65 ± 0,91	39,40 ± 0,83 ^β	35,10 ± 1,63 ^α	59,05 ± 1,72 ^α
Créatinine (mg/dL)	0,33 ± 0,04	0,45 ± 0,03	0,49 ± 0,04	0,45 ± 0,04
Cholestérol (mg/dL)	13,18 ± 0,66	14,06 ± 0,43 ^γ	14,98 ± 0,11 ^γ	16,93 ± 0,58 ^γ
HDL cholestérol (mg/dL)	7,95 ± 0,63	7,84 ± 0,67	8,17 ± 0,27	8,82 ± 0,05
LDL cholestérol (mg/dL)	5,00 ± 0,85	5,69 ± 0,53	5,94 ± 0,61	6,30 ± 0,81
Triglycérides (mg/dL)	1,19 ± 0,18	2,69 ± 0,84	4,34 ± 1,67	9,11 ± 1,11 ^α

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM; n= 5; ^γp < 0,05, ^βp < 0,01, ^αp < 0,001, différence significative par rapport aux témoins. ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartate aminotransferase, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein.

Tableau XLVI: Effets de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* sur quelques paramètres biochimiques sériques deux semaines après arrêt du traitement

	Eau distillée (10 mL/kg)	Dose de <i>Jateorhiza macrantha</i> préalablement administrée (mg/kg)		
		150	300	600
Mâles				
ALAT (U/L)	22,17 ± 0,14	35,50 ± 0,24 ^α	36,17 ± 1,91 ^α	45,00 ± 1,55 ^α
ASAT (U/L)	8,67 ± 0,67	17,67 ± 0,84 ^α	24,33 ± 0,70 ^α	53,87 ± 0,68 ^α
Créatinine (mg/dL)	0,29 ± 0,06	0,29 ± 0,03	0,33 ± 0,02	0,33 ± 0,09
Cholestérol (mg/dL)	17,32 ± 0,31	20,89 ± 1,74	22,02 ± 1,99	24,27 ± 2,73 ^γ
HDL cholestérol (mg/dL)	6,93 ± 0,79	8,10 ± 0,28	8,05 ± 0,46	8,31 ± 0,04
LDL cholestérol (mg/dL)	9,58 ± 0,91	11,88 ± 1,67	12,43 ± 2,16	12,53 ± 2,87
Triglycérides (mg/dL)	4,05 ± 0,42	4,56 ± 1,64	7,69 ± 0,54	17,12 ± 1,67 ^α
Femelles				
ALAT (U/L)	27,33 ± 0,14	32,50 ± 0,82 ^β	35,83 ± 0,14 ^β	43,17 ± 1,19 ^β
ASAT (U/L)	24,27 ± 0,07	20,27 ± 0,07 ^γ	39,20 ± 0,99 ^β	43,73 ± 1,53 ^α
Créatinine (mg/dL)	0,16 ± 0,07	0,18 ± 0,06	0,31 ± 0,09	0,33 ± 0,02
Cholestérol (mg/dL)	22,27 ± 1,58	25,54 ± 0,69	25,75 ± 2,29	36,73 ± 0,80 ^α
HDL cholestérol (mg/dL)	8,29 ± 0,13	8,29 ± 0,13	8,28 ± 0,19	8,47 ± 0,10
LDL cholestérol (mg/dL)	13,27 ± 1,75	16,48 ± 0,62	16,37 ± 2,18	26,76 ± 0,59 ^α
Triglycérides (mg/dL)	3,59 ± 0,51	3,89 ± 0,46	5,48 ± 0,41	7,48 ± 0,74 ^α

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM ; n= 3; ^γp < 0,05, ^βp < 0,01, ^αp < 0,001, différence significative par rapport aux témoins. ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartate aminotransferase, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein.

III.2. DISCUSSION

L'hypertension artérielle est l'une des causes principales des complications cardiovasculaire et cérébrovasculaire chez l'Homme. Plusieurs facteurs comme l'hyperactivation du système rénine angiotensine et du système nerveux sympathique ou la variation de la concentration intracellulaire de certains ions comme le sodium, le potassium, le calcium et le magnésium sont impliqués dans la pathogenèse de l'hypertension. Pour mieux comprendre l'étiologie de l'hypertension artérielle, de nombreux modèles animaux comme le modèle au sucrose, au sel, à l'éthanol et au DOCA-sel ont été développés. Bien qu'il existe plusieurs classes de médicaments synthétiques pour la prise en charge de cette maladie silencieuse, il y'a un regain d'intérêts dans l'utilisation des plantes médicinales pour atténuer les désordres cardiovasculaires associés à l'hypertension (Kwan, 1995). Dans la présente étude, les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur la pression artérielle des rats normotendus et l'hypertension artérielle secondaire induite par l'alcool éthylique et l'acétate de déoxycorticostérone (DOCA)-sel.

La présente étude montre que l'administration par voie intraveineuse (i.v) de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* aux doses respectives de 10, 20, 30 et 40 mg/kg a entraîné une baisse immédiate, brève et dose dépendante de la pression artérielle systolique. Cette première baisse de la pression artérielle était suivie d'une deuxième baisse qui intervenait entre la cinquième et la vingtième minute et qui persistait pendant 1h d'observation. Les différentes doses d'extrait administrées par voie i.v aux rats normotendus ont également induit une diminution de la fréquence cardiaque sans affecter significativement l'allure des ondes de l'électrocardiogramme (ECG). Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* contiendrait des composés bioactifs ayant des effets hypotenseurs et cardiomodérateurs. La réduction immédiate de la pression artérielle serait et la baisse tardive observée seraient dues à une diminution des résistances périphériques, ce qui conduit à la vasodilatation (Kimura et *al.*, 1986; Ebeigbe et Ezimokhai, 1988). En effet, l'analyse phytochimique qualitative de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* a révélé la présence de certains composés bioactifs comme les polyphénols et les tannins connus pour leurs effets hypotenseurs. Il a été rapporté que la consommation des polyphénols pourrait entraîner une inhibition de la phosphorylation de la chaîne légère des myosines, ce qui a pour conséquence une baisse de la pression artérielle. Aussi, les tannins sont connus pour être capables de relâcher les vaisseaux à travers des mécanismes comme l'inhibition de la protéine kinase C des cellules musculaires, l'inhibition

de l'AMPc phosphodiesterase ou la diminution du captage de calcium dans le muscle lisse (Beretz et al., 1978 et 1980, Duarte et al., 1993). Dans cette étude, le dosage de quelques ions par le biais du spectrophotomètre atomique d'absorption dans l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* a montré une forte concentration d'ions K^+ par rapport aux ions Na^+ , avec le rapport Na^+/K^+ d'environ 0,002. L'apport de potassium pourrait induire une vasodilatation en stimulant la pompe $Na^+-K^+-ATPase$ au niveau des cellules vasculaires des muscles lisses et des terminaisons nerveuses adrénergiques ou en potentialisant la relaxation endothélium-dépendante (Haddy et al., 2006). Cette hypothèse a été confirmée dans notre étude en montrant clairement que l'extrait de plante en concentration cumulative provoque sur les anneaux aortiques de rats précontractés à la phényléphrine, une vasorelaxation endothélium-dépendante aux concentrations moyennes de 3.10^{-3} à 3.10^{-1} mg/mL. Le présent travail a aussi montré que l'administration en i.v de l'extrait aux rats normotendus prétraités à l'atropine, un alcaloïde qui inhibe l'action muscarinique de l'acétylcholine n'a pas provoqué la chute de la pression artérielle systolique par rapport aux animaux qui ont reçu l'extrait seul. Ces observations indiquent que l'effet hypotenseur de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* serait au moins en partie médié par la voie muscarinique. Il est connu que la stimulation des récepteurs muscariniques M_2 au niveau du cœur pourrait momentanément diminuer le débit cardiaque et donc la pression artérielle. L'effet hypotenseur de l'extrait pourrait aussi s'expliquer par la stimulation de la voie efférente du système parasympathique (nerf vague) qui entraîne une libération de l'acétylcholine responsable de la stimulation des récepteurs muscariniques (Thoren, 1979). Cette stimulation favorise la libération au niveau endothélial du monoxyde d'azote qui va diffuser dans les cellules musculaires lisses et engendrer leur dilatation (Katzung, 1998). Dans cette étude, les effets de l'extrait aqueux ont été également évalués sur des anneaux aortiques sans endothélium. Les résultats obtenus ont montré que l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* a aussi induit une relaxation des anneaux aortiques totalement dénudés précontractés à la phényléphrine. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux exercerait ses effets vasodilatateurs au moins en partie par des mécanismes endothélium-indépendants. En effet, les effets hypotensifs tardifs de l'extrait de *J. macrantha* ont été significativement réduits après prétraitement des animaux avec le propranolol, un antagoniste des récepteurs β adrénergique. Le propranolol est un β -bloquant non spécifique qui inhibe la relaxation du muscle lisse vasculaire induite par l'activation des récepteurs β_2 par l'épinéphrine endogène. L'action inhibitrice du propranolol sur l'activité hypotensive tardive de l'extrait suggère la présence dans ce dernier des composés bioactifs qui agiraient au niveau périphérique comme agonistes des récepteurs β_2 dont la stimulation

produit une hypotension (Nammi et *al.*, 2003). Les effets de l'extrait ont été aussi testés en présence de la yohimbine, un α_2 -bloquant. Les résultats ont indiqué que la yohimbine a inhibé à la fois les activités hypotensives immédiate et tardive de l'extrait. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* contiendrait des substances bioactives qui agiraient comme la clonidine, un alcaloïde qui exerce ses effets antihypertenseurs en activant les récepteurs α_2 au niveau du système nerveux central (Gillis et *al.*, 1985). Pour vérifier si les composantes de l'extrait agissent directement au niveau des récepteurs post synaptiques du système cardiovasculaire ou indirectement en stimulant la libération des neurotransmetteurs et neurohormones du système sympathique, certains rats ont d'abord été prétraités à la réserpine, une substance connue pour réduire les taux de noradrénaline et d'adrénaline (Shafi et *al.*, 2000). Cette étude a été menée dans le but de vérifier si l'effet hypotenseur de *Jateorhiza macrantha* pourrait être amplifié ou non par l'absence de ces deux catécholamines (noradrénaline et adrénaline). Les résultats ont montré que l'extrait induit une diminution immédiate et non significative de la pression artérielle systolique suivie d'une remontée de cette dernière et de sa stabilisation au-dessus de la valeur initiale chez les rats prétraités à la réserpine. Ces résultats suggèrent que l'extrait contiendrait des substances adrénérgiques (hypotensive et hypertensive) qui agiraient directement au niveau des récepteurs post synaptiques du système cardiovasculaire (Praman et *al.*, 2011). L'action des substances hypertensives de l'extrait rentrerait en jeu uniquement lorsque le stock de norépinephrine aurait chuté sous l'influence de la réserpine alors que celle des substances hypotensives impliquerait une inhibition de la libération des catécholamines par le système nerveux orthosympathique (Tom, 2011). Dans la présente étude, il a été également démontré chez les rats normotendus que le prétraitement avec l'indométacine, un inhibiteur de la cyclooxygénase (Botting, 2006) a significativement réduit l'activité hypotensive de l'extrait. L'inhibition de la cyclooxygénase a pour conséquence le blocage de la production de la prostacycline, un vasodilatateur dérivé de l'acide arachidonique. La prostacycline exerce son activité vasodilatatrice en favorisant une élévation de la concentration intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). En outre, la prostacycline (PGI₂) facilite la libération endothéliale du monoxyde d'azote qui, en retour, potentialise l'action de la PGI₂ au niveau musculaire lisse par inhibition de la phosphodiesterase (Delpy et *al.*, 1996). La diminution de l'effet hypotenseur de l'extrait aqueux par l'indométacine suggère que cet extrait contiendrait des composés bioactifs comme certains flavonoïdes capables de stimuler l'activité de la prostacycline synthase et donc la production de prostacycline par les cellules endothéliales (Schramm et German, 1998; Schramm et *al.*, 2001; Bojić et *al.*, 2011). Les

actions conjuguées des différents mécanismes évoqués dans cette partie pourraient expliquer au moins en partie les effets hypotenseurs de l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* administré par voie intraveineuse aux rats normotendus.

Dans la présente étude, les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* ont été aussi évalués contre le développement de l'hypertension artérielle secondaire induite par l'alcool éthylique et le DOCA-sel chez le rat. Notre étude a permis dans un premier temps de caractériser le modèle animal d'hypertension artérielle induite par l'alcool éthylique. Dans une étude préliminaire, nous avons déterminé les effets de différentes doses d'alcool éthylique sur quelques paramètres anthropométriques, hémodynamiques et biochimiques du rat. Cette étude a été complétée par l'étude des effets préventifs et curatifs de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur l'hypertension artérielle induite par l'alcool éthylique à la dose de 6 g/kg. Les résultats préliminaires obtenus ont montré des effets opposés de l'alcool éthylique sur le poids corporel. Chez les rats qui ont reçu les doses 6 et 9 g/kg d'alcool éthylique, il a été observé à la fin de la période expérimentale, une diminution du poids corporel par rapport au poids corporel initial. Cette baisse du poids corporel observée pourrait être la conséquence de la mauvaise absorption alimentaire induite par la consommation excessive d'alcool éthylique. En effet, d'après Feinman et Lieber (1998), l'alcool empêche l'absorption des nutriments en détruisant les cellules qui recouvrent l'estomac et l'intestin, et en perturbant le transport de certains nutriments dans le sang. L'alcool inhibe aussi l'oxydation de certains nutriments en provoquant une réduction de la sécrétion des enzymes digestives par le pancréas (Korsten, 1989). De plus, une consommation chronique d'éthanol augmente la dégradation des triglycérides dans les tissus adipeux à travers la réduction de l'activité antilipolytique de l'insuline (Kang et al., 2007). Nos résultats ont montré que le traitement par l'alcool éthylique aux doses respectives de 1,5; 3 et 4,5 g/kg ou par le DOCA-sel n'a pas eu d'effet adverse sur l'évolution pondérale des animaux. Puisque la prise de poids est souvent liée à la qualité et à la quantité d'aliments ingérés, l'augmentation du poids corporel observée dans la présente étude suggère que les doses modérées d'éthanol ou de DOCA-sel n'affectent ni la prise alimentaire, ni le processus de digestion et d'absorption des aliments. Chez les animaux qui ont reçu en plus de l'alcool éthylique (6 g/kg) l'extrait de plante (150 et 300 mg/kg), il a été observé aussi bien dans les études préventives que curatives une augmentation significative du poids corporel contrairement à ceux qui ont reçu l'alcool éthylique seul où il a été noté une diminution du poids. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* serait capable de s'opposer aux effets délétères de la consommation de fortes doses d'éthanol signalés plus haut

sur le processus de digestion et d'absorption des aliments. L'hypertension artérielle est une maladie multifactorielle dépendant des interactions complexes entre les facteurs génétiques et environnementaux. Les résultats de cette étude ont montré que l'administration de l'éthanol aux rats normotendus est capable d'induire l'hypertension artérielle en fonction de la dose quotidiennement ingérée et du temps d'exposition. Ces résultats indiquent aussi que l'hypertension artérielle est induite plus rapidement par de fortes doses d'éthanol (6 et 9 g/kg). En effet, l'élévation rapide de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque observée chez les rats ayant reçu de fortes doses d'alcool serait due à une hyperexcitation du système nerveux central et à la décharge adrénérgique qui en résulte (Clark, 1985). Par contre, avec la consommation à long terme de l'alcool (6 à 8 semaines), l'hypertension serait la conséquence de la dysfonction vasculaire caractérisée par une hyperactivité. D'après Albano *et al.* (1994), la consommation chronique d'alcool entraîne la génération des radicaux libres et modifie les taux des systèmes antioxydants endogènes aussi bien enzymatiques que non enzymatiques. Ces variations sont à l'origine de l'installation du stress oxydant avec pour conséquence l'altération fonctionnelle et structurale de l'intégrité de la membrane des cellules et des organites (De Leve *et al.*, 1996). Le traitement des rats avec le DOCA-sel pendant une période expérimentale de 6 semaines s'est traduit dans cette étude par une élévation de la pression artérielle systolique au-dessus de 140 mm Hg. Ce résultat est conforme aux travaux antérieurs et pourrait s'expliquer par le fait que le traitement chronique avec le DOCA-sel entraîne non seulement une hyperstimulation du système nerveux sympathique comme dans l'hypertension artérielle induite par l'alcool, mais aussi une réduction de la masse rénale. Ce modèle expérimental d'hypertension est aussi associé à une augmentation de la production de l'anion superoxyde au niveau vasculaire et à une altération de la relaxation vasculaire endothélium-dépendante (Wu *et al.*, 2001). Pour certains auteurs, l'hypertension artérielle induite par le DOCA-sel serait en partie due au fait que le DOCA-sel favorise la libération de la vasopressine, hormone qui stimule à son tour la libération de l'endothéline I, substance connue pour ses propriétés vasoconstrictrices (Mc Auley *et al.*, 2000). D'autres facteurs comme la «calcitonin gene-related peptide» et les composés «digitalis-like» seraient également impliqués dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle induite par le DOCA-sel. En effet, les composés «digitalis-like» endogènes agissent au niveau du système nerveux central pour augmenter le tonus sympathique, contribuant ainsi à l'installation de l'hypertension artérielle (Yemane, 2009). L'administration concomitante de l'alcool éthylique ou du DOCA-sel et de l'extrait de plante dans l'étude préventive a permis de maintenir la pression artérielle systolique autour de sa valeur normale. L'extrait administré aux rats

préalablement rendus hypertendus par l'alcool éthylique a aussi permis de ramener la pression artérielle systolique à sa valeur normale. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* contiendrait des composés bioactifs capables de maintenir ou de ramener la pression artérielle et/ou la fréquence cardiaque à leurs valeurs normales respectives. Ces composés agiraient sur certaines cibles situées au niveau du système cardiovasculaire et/ou du système nerveux central et qui sont impliquées dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle secondaire induite chez le rat par l'alcool éthylique et/ou le DOCA-sel. D'après Wang et *al.* (2010), les polyphénols sont capables de réduire le taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de stimuler la production endothéliale de monoxyde d'azote. La présence des polyphénols dans l'extrait aqueux de *J. macrantha* pourrait au moins en partie justifier son effet bénéfique sur les paramètres hémodynamiques des rats soumis à l'alcool éthylique ou au DOCA-sel. L'alcool éthylique dans cette étude a induit diverses perturbations au niveau de l'électrocardiogramme (ECG). Ces modifications impliquent entre autres une augmentation de la durée de l'intervalle QT et du segment ST ainsi qu'une hausse de l'amplitude de l'onde P, du complexe QRS et de l'onde T. L'altération de ces paramètres de l'ECG serait liée à une déficience ionique (potassium et magnésium) et/ou aux nécroses du myocarde provoquées par la consommation excessive d'alcool éthylique (Seelig, 1969; Liu et *al.*, 2013). En effet, la déplétion en potassium influence l'excitabilité du myocarde d'une part en augmentant le potentiel de membrane, la dépolarisation diastolique, la durée du potentiel d'action et la période réfractaire et d'autre part en diminuant la vitesse de conduction (Akita et *al.*, 1998). La hausse de la durée du complexe QRS observée pourrait être due à l'hypertrophie cardiaque, l'une des conséquences de l'hypertension artérielle (Liu et *al.*, 2013). L'augmentation de la durée du complexe QRS ainsi que celle de l'intervalle QT seraient secondaire à l'installation de l'hypertension artérielle induite par l'alcool éthylique dans notre étude. Nos résultats ont montré une amélioration des paramètres de l'ECG chez les rats traités avec l'extrait de *J. macrantha*, suggérant ainsi que l'extrait pourrait avoir des effets bénéfiques sur le fonctionnement du muscle cardiaque. Cet extrait agirait au moins en partie sur les échanges ioniques au niveau de la membrane cellulaire à travers ses effets sur les récepteurs β -adrénergiques et muscariniques (Garrido et Lobera, 2012). La présence de certains phytoconstituents à fort potentiel vasodilatateur comme les flavonoïdes dans l'extrait pourraient aussi expliquer son effet bénéfique sur l'activité électrique du cœur. En effet, certains flavonoïdes seraient capables d'agir sur l'automatisme et la conduction cardiaques en activant les canaux potassiques calcium-dépendant, en réduisant l'élimination urinaire de potassium et en bloquant les canaux

calciques (Gasparotto et al., 2011; Vázquez et al., 2013). Les résultats de l'analyse phytochimique quantitative ont révélé la présence d'ions potassium et magnésium dans l'extrait. La présence de ces ions dans l'extrait de *J. macrantha* pourrait au moins partiellement compenser les pertes induites par la consommation d'alcool éthylique, réduisant ainsi les dommages cardiaques associés à leur déficience. L'alcool éthylique ou le DOCA-sel ont également perturbé sur certains paramètres biochimiques sériques notamment le profil lipidique et certains marqueurs hépatiques et rénaux. Nos résultats indiquent que l'alcool éthylique administré aux doses respectives de 1,5 à 9 g/kg a entraîné une augmentation significative du taux de cholestérol total, de triglycérides et de LDL-cholestérol par rapport aux rats contrôles normotendus. La hausse de ces paramètres lipidiques est inversement proportionnelle à la dose d'alcool éthylique reçue. L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont des facteurs de risques indépendants qui seul ou ensemble pourraient accélérer le développement des maladies coronaires et la progression des lésions athérosclérotiques (Mc Kenney, 2001). En effet, la consommation d'éthanol augmente la biodisponibilité des acides gras libres (les glycérophosphates), réduit l'activité des enzymes lipoprotéine lipase et triglycéride lipase et diminue l'oxydation des graisses, causant ainsi l'accumulation des triglycérides dans le sérum (Umamaheswari et Chatterjee, 2009). L'augmentation du taux de cholestérol dans ce modèle d'hypertension artérielle secondaire serait due à une augmentation de l'activité de l'enzyme β -hydroxyméthylglutaryl CoA (HMGCoA), ce qui entraîne une augmentation de la synthèse du cholestérol et sa libération massive dans le sang (Umamaheswari et Chatterjee, 2009). Chez les animaux soumis au DOCA-sel, nous avons noté une augmentation significative du taux de triglycérides, de cholestérol total et des LDL-cholestérol chez les rats rendus hypertendus par rapport aux rats témoins ayant reçus de l'eau distillée durant l'expérimentation. Cette dyslipidémie pourrait être causée par l'insulinorésistance et/ou l'hyperinsulinisme induits par la consommation chronique de sel (Vasdev et al., 2002; Adiels et al., 2008). L'insulinorésistance provoque une augmentation de la glycémie qui stimule les cellules β des îlots de Langerhans responsables d'un hyperinsulinisme. En effet, d'après Ogihara et al. (2002), la consommation abusive du sel prédispose au développement de l'insulinorésistance. Cette dernière serait d'après Ando et Fujita (2009) causée par une surproduction d'espèces réactives d'oxygène induite par le sel au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie. Il a été rapporté que l'insuline favorise la «up-regulation» des récepteurs de LDL, stimulant ainsi le captage de LDL-cholestérol (Mazzone et al., 1984). La concentration de HDL-cholestérol a augmenté chez les rats qui ont été soumis à l'éthanol aux doses respectives de 1,5; 3 et 4,5 g/kg et diminué chez

les rats qui ont reçu l'alcool aux doses de 6 et 9 g/kg par rapport à leurs témoins respectifs. La consommation chronique des doses modérées d'alcool éthylique augmente le taux de HDL-cholestérol et stimule l'activité de la paraoxonase, enzyme qui agit comme un antioxydant, en prévenant l'oxydation des HDL et LDL-cholestérol et en réduisant la production secondaire des aldéhydes (Vasdev et al., 2006). La baisse du taux de HDL-cholestérol chez les rats ayant reçu des fortes doses d'éthanol (6 et 9 g/kg) pourrait avoir une implication clinique importante dans la pathogenèse de l'hyperlipidémie induite par l'alcool et pourrait être utilisée comme un marqueur des atteintes hépatiques (Sabesin, 1981; Lakshman, 1988). Cette réduction du taux de HDL-cholestérol dans ce modèle expérimental d'hypertension secondaire serait due à l'élimination directe de l'alcool de la circulation par les tissus adipeux (Plaisted et Istfan, 1994). Dans le modèle expérimental au DOCA-sel, le taux de HDL-cholestérol n'a pas varié de manière significative chez les rats rendus hypertendus par rapport aux témoins normotendus. L'administration quotidienne de l'extrait aqueux de *J. macrantha* pendant la période expérimentale d'une part aux rats normotendus soumis à l'éthanol ou au DOCA-sel et d'autre part aux rats rendus hypertendus par l'éthanol a permis d'améliorer le profil lipidique des animaux. Ces résultats suggèrent que l'extrait contiendrait des composés bioactifs ayant des propriétés hypolipidémiantes. Ces composés bioactifs inhiberaient l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire ou la synthèse de cholestérol par le foie (Bursill et Roach, 2006) et stimuleraient la sécrétion biliaire de cholestérol puis son excrétion dans les matières fécales (Krzeminski et al., 2003). Les propriétés hypolipidémiantes de l'extrait pourraient aussi être liées à l'inhibition exercée par des composantes bioactives comme les tannins sur l'activité de certaines enzymes, notamment la lipoprotéine lipase, la triglycéride lipase et/ou la β -hydroxymethylglutaryl CoA (HMGCoA) (Wang et al., 2010). L'évaluation des effets de l'éthanol ou du DOCA-sel sur les taux sériques de certains marqueurs usuels de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, ALP et GGT) a également été réalisée. Les résultats ont révélé une augmentation significative de la concentration sérique de ces différents marqueurs chez les animaux normotendus qui ont reçu la substance hypertensive (éthanol ou DOCA-sel) par rapport aux animaux normotendus traités à l'eau distillée. L'augmentation du taux de ces marqueurs spécifiques est un signe évident de toxicité hépatique qui se produit généralement lorsque la perméabilité des cellules hépatiques est modifiée ou à la suite des nécroses et des lésions cellulaires (Kaneko et al., 1997). La fuite de ces enzymes cytosoliques vers la circulation sanguine pourrait être due aux effets oxydatifs induits par l'éthanol ou le DOCA-sel sur la membrane plasmique hépatocytaire. *J. macrantha* en réduisant les taux sériques d'ASAT, d'ALAT, d'ALP et de GGT dans ces deux modèles d'hypertension artérielle

secondaire contiendrait des composés capables de participer à la régénération des cellules parenchymateuses du foie et/ou de préserver l'intégrité structurale de la membrane hépatocytaire. Les flavonoïdes présents dans l'extrait pourraient également expliquer l'amélioration de la fonction hépatique observée. En effet, les flavonoïdes pourraient protéger directement les mitochondries, en inhibant les cytochromes P 450 ou en favorisant la glucuronidation (Kumarappan et al., 2010). Les reins jouent un rôle central dans la régulation de la balance hydrosodée de l'organisme. Ainsi, toute altération de la fonction rénale peut engendrer des dérèglements dans la régulation de la balance fluïdique de l'organisme voire provoquer une insuffisance rénale. Pour déterminer les effets de l'extrait de plante sur la fonction rénale, le taux de créatinine et/ou des ions Na^+ et K^+ ont été mesurés chez les rats soumis à l'alcool éthylique ou au DOCA-sel. La créatinine est un excellent marqueur de la fonction rénale; son augmentation ou sa diminution reflète un dysfonctionnement rénal (Sirwal et al., 2004). Les résultats de la présente étude indiquent que l'administration d'alcool éthylique (4,5 et 6 g/kg) a entraîné une augmentation significative du taux de créatinine sérique par rapport aux rats traités à l'eau distillée. De même, il a été observé une augmentation significative de la créatininémie chez les animaux normotendus traités par le DOCA-sel par rapport à leurs témoins ayant reçu de l'eau distillée. L'augmentation du taux de créatinine observée dans ces deux modèles serait due aux dommages induits au niveau rénal par le stress oxydant qui induit une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène. L'administration de l'extrait de plante a réduit le taux de créatinine chez les animaux rendus hypertendus par l'éthanol et chez les rats soumis au DOCA-sel en traitement préventif. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de *J. macrantha* contiendrait des substances capables de protéger les reins des dommages provoqués par l'alcool ou le DOCA-sel. La présence dans l'extrait des composés bioactifs à fort potentiel antioxydant tels que les flavonoïdes, les polyphénols et les tannins contribuerait à réduire voire à minimiser les atteintes rénales et hépatiques provoquées par les substances hypertensives utilisées dans le présent travail (Schnackenberg et al., 1998). Plusieurs travaux antérieurs ont relevé des altérations dans les processus de transports actif et passif des cations monovalents (sodium et potassium) à travers la membrane des cellules musculaires lisses dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle induite par le DOCA-sel (Jones et Hart, 1975; Haddy et al., 1978). Le DOCA-sel a induit une augmentation significative du taux des ions Na^+ et une diminution significative du taux des ions K^+ sériques par rapport aux rats normotendus. D'après Muto (2001), le DOCA induirait l'hypertension artérielle à travers l'activation de la pompe Na^+-K^+ . Cette activation de la pompe Na^+-K^+ augmente la rétention du sodium et l'excrétion du potassium avec pour

conséquences ultérieures l'augmentation de la résistance périphérique totale et l'altération de la fonction vasculaire. L'administration simultanée du DOCA-sel et de l'extrait de plante a réduit significativement le taux sérique de Na^+ et augmenté la concentration de K^+ par rapport aux animaux témoins hypertendus. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* contiendrait des substances capables de prévenir les effets du DOCA-sel sur l'activité de la pompe Na^+-K^+ au niveau rénal. En effet, les ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+} jouent un rôle important dans l'électrophysiologie des cellules cardiaques. Le faible taux d'ions Na^+ (0,05 mg/g) dans l'extrait aqueux de *Jateorhiza macrantha* est un avantage à cause de la relation qui existe entre la consommation du sodium et l'hypertension artérielle chez l'Homme (Dahl, 1972). Le rapport $\text{Na}^+/\text{K}^+ < 1$ dans l'organisme est recommandé pour la prévention de l'hypertension (Adeolu et al., 2011). L'administration quotidienne de l'extrait pourrait ainsi apporter un supplément d'ions K^+ nécessaire à l'organisme. Cette étude a aussi permis de démontrer dans les essais curatifs que l'administration de l'extrait et de l'alcool éthylique aux animaux déjà hypertendus permet de normaliser la pression artérielle sans effets notoires sur les complications métaboliques. Ces résultats soulignent l'importance des mesures non pharmacologiques à l'instar de l'arrêt de la consommation de l'alcool avant un éventuel traitement antihypertenseur. Plusieurs travaux ont suggéré l'implication du stress oxydant dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle induite par l'éthanol ou le DOCA-sel. En effet, le métabolisme de l'alcool est étroitement associé à la production des espèces réactives d'oxygènes, conduisant ainsi au stress oxydant (Cooper et Magwere, 2008). Dans le modèle d'hypertension artérielle induite par le DOCA-sel, il a été noté une augmentation de la production de l'anion superoxyde au niveau vasculaire et un déséquilibre du statut oxydatif au niveau hépatique associé à une peroxydation lipidique (Nicod et al., 2000; Somers et al., 2000). Les enzymes antioxydantes sont des barrières naturelles qui protègent l'organisme contre la peroxydation lipidique. La superoxyde dismutase (SOD) et la catalase jouent le rôle d'éboueurs vis-à-vis de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène. Ces enzymes préviennent la génération des radicaux hydroxyles et protègent les constituants cellulaires des dommages induits par le stress oxydant (Scott et al., 1991). Le Glutathion réduit (GSH) quant à lui est un puissant antioxydant intracellulaire qui joue un rôle vital dans la stabilisation de divers enzymes. Il peut aussi être considéré comme un bon marqueur de la capacité antioxydante (Van Acker et al., 2000; Wang et Jiao, 2000). La réduction significative de l'activité des systèmes antioxydants enzymatiques (SOD et catalase) et non enzymatique (GSH) dans la plupart des organes investigués (aorte, cœur, foie et rein) chez des rats ayant reçu l'alcool éthylique ou le DOCA-sel serait due à l'accumulation des espèces réactives

d'oxygène et donc au stress oxydant induit par ces agents hypertensifs. La peroxydation lipidique, l'une des conséquences majeures des effets des radicaux libres au niveau des membranes cellulaires peut causer des dommages oxydants considérables aux cellules et tissus (Bergamini et *al.*, 2004). L'alcool éthylique et le DOCA-sel ont induit une augmentation significative du taux de malondialdéhyde (MDA), un des marqueurs de la peroxydation lipidique dans la plupart des tissus investigués comparativement aux animaux témoins traités à l'eau distillée. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Bilanda et *al.* (2010) qui ont montré que la consommation chronique d'éthanol entraîne une augmentation du taux de MDA au niveau tissulaire. L'administration de l'extrait de plante dans nos études préventives (modèles à l'éthanol et au DOCA-sel) et curative (modèle à l'éthanol) a causé d'une part une augmentation des activités de la catalase, de la superoxyde dismutase et du glutathion réduit et d'autre part une diminution de la concentration en malondialdéhyde dans la plupart des organes étudiés. Ces résultats suggèrent que l'extrait de *J. macrantha* contiendrait des composés bioactifs capables d'activer ou de restaurer l'activité des systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques altérée par l'alcool éthylique et le DOCA-sel. L'amélioration du système de défense antioxydante observée chez les animaux ayant reçu l'extrait serait liée à la présence des flavonoïdes, des saponines, des tannins et d'autres composés bioactifs doués de propriétés antioxydantes. En effet, les tannins, les flavonoïdes et d'autres composés phénoliques sont des puissants antioxydants capables d'inhiber l'oxydation de l'acide ascorbique, de piéger les radicaux libres, d'inhiber la peroxydation des lipides et/ou de stimuler la production tissulaire des enzymes glutathions peroxydase et réductase (Ricarda et *al.*, 1991; Idel et *al.*, 1997; Bagchi et *al.*, 2000). Le monoxyde d'azote joue un rôle important au niveau du système cardiovasculaire. Il module le tonus vasculaire, réduit l'adhésion et l'agrégation plaquettaires et inhibe la croissance des cellules des muscles lisses vasculaires (Moncada et *al.*, 1991; Scott-Burden et Vanhoutte, 1994). La diminution de la production du monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales vasculaires est associée à la dysfonction vasculaire qui est un facteur important impliqué dans la pathogenèse des maladies comme l'athérosclérose et l'hypertension artérielle (Luscher, 1994; Shimokawa et Tsutsui, 2010). Les différentes doses d'alcool éthylique utilisées dans cette étude ont provoqué une réduction significative du taux de nitrites dans la plupart des tissus explorés à l'exception de l'aorte des animaux ayant reçu l'éthanol (6 g/kg) dans l'étude des effets curatifs de l'extrait. Le traitement au DOCA-sel a aussi induit une réduction significative du taux de nitrites dans les différents tissus investigués par rapport aux animaux témoins. La diminution de la biodisponibilité du NO chez les animaux traités à l'alcool éthylique serait

liée soit à la réaction du NO avec l'anion superoxyde pour former le peroxynitrite, soit à l'inactivation oxydative de l'enzyme «endothelial nitric oxide synthase» (eNOS) par les radicaux libres ou les espèces réactives d'oxygène générés par l'éthanol (Husain *et al.*, 2004). Il a été par ailleurs observé une hausse du taux de nitrites au niveau de l'aorte des animaux traités quotidiennement à l'éthanol pendant 6 semaines. Cette augmentation du taux de nitrites aortique associée à la génération d'espèces réactives d'oxygène subséquente pourraient contribuer à la dysfonction endothéliale (Zima *et al.*, 2001). La baisse du taux de nitrites observée chez les rats soumis au DOCA-sel serait due d'après Hara *et al.* (2001) à l'existence d'une «down regulation» de l'expression et de l'activité de l'enzyme eNOS dans le ventricule gauche. Les dyslipidémies causées par l'alcool ou le DOCA-sel pourraient également endommager l'endothélium en stimulant la production des radicaux superoxydes, diminuant ainsi la biodisponibilité du NO. En effet, les radicaux superoxydes peuvent inactiver directement le NO ou augmenter l'oxydation des LDL à travers la formation des peroxynitrites, ce qui entraîne des lésions au niveau de l'endothélium et éventuellement l'augmentation de la pression artérielle (Ishaque et Khanam, 2010). L'administration de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* a permis d'améliorer la biodisponibilité du NO dans les deux modèles expérimentaux d'hypertension artérielle étudiés. Cet effet bénéfique de l'extrait pourrait être associé à la présence des substances bioactives comme les flavonoïdes, les alcaloïdes et les tannins capables de protéger l'endothélium vasculaire des dommages induits par l'éthanol ou le DOCA-sel. En effet, de nombreuses études expérimentales indiquent que diverses sources de polyphénols sont capables d'induire de nombreux effets vasoprotecteurs et en particulier réduire l'oxydation des lipoprotéines de faible densité, l'adhésion et l'agrégation plaquettaires, la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, ainsi que la réponse inflammatoire. La protection vasculaire pourrait aussi s'expliquer par l'action directe de ces composés bioactifs sur les cellules endothéliales conduisant à une formation soutenue de monoxyde d'azote (NO), un des facteurs qui joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie vasculaire (Crozier *et al.*, 2009).

Les produits phytothérapeutiques sont à plusieurs reprises considérés par erreur comme non toxiques simplement parce qu'ils sont naturels (Gesler, 1992). Cependant, ces produits contiennent des principes actifs qui sont potentiellement capables de causer des effets secondaires (Bent et Ko, 2004). De plus, le manque de services de pharmacovigilance dans la plupart des pays rend difficile la détermination de la fréquence des effets secondaires causés par l'utilisation de ces produits naturels (Eisenberg *et al.*, 1998). Dans cette étude, la toxicité

aiguë et subchronique de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* a été évaluée chez la souris blanche. En toxicité aiguë, l'extrait aqueux de *J. macrantha*, n'a provoqué aucune modification du comportement des souris aux doses de 2,5 ou de 5 g/kg. Aucune mortalité n'a été enregistrée sept jours après administration orale de l'extrait aqueux de *J. macrantha* suggérant que la DL₅₀ de cet extrait en administration orale est supérieure à 5 g/kg. D'après la classification proposée par Loomis et Hayes (1996), les substances dont la DL₅₀ est comprise entre 5 et 15 g/kg sont considérées comme pratiquement non toxiques, suggérant que l'extrait aqueux de *J. macrantha* est pratiquement non toxique. De manière globale, l'extrait n'a pas affecté de façon significative les prises alimentaire et hydrique, de même que la croissance pondérale durant la période d'observation de sept jours. L'étude de la toxicité subchronique de l'extrait aqueux des feuilles de *J. macrantha* aux doses 150, 300 et 600 mg/kg révèle une diminution significative du poids corporel et des consommations alimentaires chez tous les animaux traités à l'extrait. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Maikai et al. (2008) sur l'étude de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Ximenia americana*. Les variations de poids corporel sont indicatrices des effets secondaires des substances médicamenteuses (Hilaly et al., 2004). Les tannins que renferment les feuilles de *J. macrantha* seraient responsables de la baisse de la consommation alimentaire observée chez les souris traitées. En effet, selon Kumar et Singh (1984), les tannins et autres composés phénoliques interféreraient avec l'absorption des nutriments les rendant indisponibles et réduiraient ainsi la prise alimentaire. L'arrêt de l'administration de l'extrait a entraîné au bout de deux semaines un regain du poids corporel et des prises alimentaire et hydrique. Ces résultats pourraient traduire une réversibilité des effets de l'extrait aqueux de *J. macrantha* sur l'évolution pondérale et les consommations alimentaire et hydrique des animaux. Le poids relatif des organes n'a pas été affecté significativement à la fin et même deux semaines après arrêt du traitement subaigu. De tels résultats ont été rapportés par Jian et al. (2009) lors de l'étude de la toxicité subchronique et de la pharmacocinétique de wogonin, un flavonoïde naturel, chez les chiens *Beagle*. Le système hématopoïétique est la cible la plus sensible des composés toxiques et un important index du statut physiologique et pathologique chez l'Homme et chez l'animal (Mukinda et Syce, 2007). Dans cette étude, il a été observé une baisse non significative du taux de globules rouges et du taux d'hémoglobine. La cytopénie observée pourrait être due à une anomalie de production médullaire ou à une destruction de cellules sanguines (Abissey et al., 1991). Aucune variation significative du taux de globules blancs n'a été enregistrée chez les animaux traités suggérant que l'extrait de *J. macrantha* n'a pas affecté les mécanismes de défense (Muibat et al., 2007). Dans cette étude de toxicité, une

augmentation significative des marqueurs usuels de la toxicité hépatique (ALAT et ASAT) a été observée chez les souris traitées à l'extrait par rapport aux témoins. En effet, les transaminases (ALAT, ASAT) sont des enzymes bien connues comme de bons indicateurs de la fonction hépatique et comme des marqueurs d'une éventuelle toxicité (Hilaly et *al.*, 2004). Généralement, toute altération des cellules du parenchyme hépatique entraîne une élévation du taux de ces deux transaminases dans le sang. L'ASAT rencontré dans le sérum est à la fois d'origine mitochondriale et cytoplasmique et toute augmentation de cet enzyme pourrait être considérée comme le premier signe de dommages cellulaires à l'origine de la libération des enzymes dans le sérum (Li et *al.*, 2010). L'augmentation du taux de marqueurs hépatiques suggère que *J. macrantha* pourrait altérer la fonction et le métabolisme hépatiques. Le taux de transaminases est resté significativement élevé chez les souris laissées sans traitement pendant deux semaines. De plus l'examen histologique du foie révèle en plus des pathologies citées précédemment, des stéatoses suggérant l'apparition des phénomènes tardifs (Delongeas et *al.*, 1983). Nos résultats montrent également une augmentation significative du taux de créatinine aux doses de 300 et de 600 mg/kg chez les souris mâles comparativement à leurs témoins suggérant que l'extrait de *J. macrantha* affecterait la fonction rénale. En effet, la créatinine est connue comme un bon indicateur de la fonction rénale et toute augmentation de son taux est indicateur d'une altération de la fonction du néphron (Lameire et *al.*, 2005). Les résultats obtenus ont aussi montré une élévation du taux de HDL-cholestérol à la dose de 600 mg/kg même si elle reste non significative. Cette hausse de la concentration de HDL-cholestérol traduirait un effet bénéfique de *J. macrantha* dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires notamment l'hypertension artérielle. En effet, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie observées à cette dose peuvent aussi être considérées comme une phase transitoire, représentant des modifications qui prédisposent l'organisme à l'hypertension (Reaven et *al.*, 1991). Il faut noter que ces variations du profil lipidique induites par l'extrait dans l'étude toxicologique sont contraires aux effets de ce dernier sur les paramètres lipidiques des rats soumis à l'éthanol ou au DOCA-sel. En effet, certaines plantes médicinales exerceraient leurs effets bénéfiques lorsqu'elles sont administrées à des doses faibles; par contre, l'administration des fortes doses augmente le risque d'apparition d'effets secondaires qui peuvent être nocifs pour les organes comme le foie et le rein. La diminution du taux de triglycérides notée au bout de deux semaines à la dose de 600 mg/kg chez les souris femelles après l'arrêt du traitement témoignerait d'une réversibilité partielle des effets de l'extrait sur le profil lipidique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans cette étude avaient pour but d'évaluer les effets de l'extrait aqueux des feuilles de *Jateorhiza macrantha* sur la pression artérielle des rats normotendus et l'hypertension artérielle secondaire induite par l'alcool éthylique et l'acétate de déoxycorticostérone (DOCA)-sel. Dans la première partie de cette étude, nos résultats ont démontré que l'extrait aqueux administré par voie intraveineuse contiendrait des composés bioactifs doués de propriétés hypotensives et qui agiraient au moins en partie en activant les récepteurs muscariniques, en stimulant les récepteurs α_2 et β_2 adrénergiques, en inhibant la libération des catécholamines et/ou en stimulant la production de prostacycline. De la deuxième partie de ce travail, il ressort que l'extrait posséderait des substances bioactives capables de prévenir l'hypertension artérielle secondaire induite par l'éthanol ou le DOCA-sel chez le rat. Il ressort clairement de cette étude qu'en plus de son effet antihypertenseur, l'extrait aqueux serait capable d'améliorer le profil lipidique, de protéger le foie et le rein des dommages induits par l'éthanol et le DOCA-sel et d'améliorer le statut oxydatif. L'étude de la toxicité de cet extrait a montré en toxicité aiguë que la dose létale 50 de l'extrait était supérieure à 5 g/kg, suggérant ainsi que cet extrait serait non toxique en prise unique. Dans l'étude de la toxicité subchronique, les résultats ont montré que la prise prolongée de fortes doses de l'extrait (600 mg/kg) affecterait partiellement le fonctionnement du système hématopoïétique.

Les résultats de cette étude confirment l'utilisation traditionnelle de *J. macrantha* pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Nous recommandons aux populations l'utilisation des doses modérées de cette plante (≤ 15 mg/kg) afin d'éviter les risques de toxicité observée dans cette étude. Il serait aussi important pendant le traitement de contrôler régulièrement ses paramètres hémodynamiques (pression artérielle et fréquence cardiaque) afin d'éviter les risques d'hypotension associée à la prise prolongée de cette plante.

Dans le souci d'améliorer et de compléter ce travail, il serait judicieux dans les études ultérieures:

- d'étudier les effets de l'extrait sur les anneaux aortiques en présence de certaines substances pharmacologiques de référence comme les inhibiteurs du monoxyde d'azote (N^0 -Nitro-L-Arginine), de la cyclooxygénase (indométacine), de canaux calciques (vérapamil) et d'explorer la voie potassique (Tetra-ethylammonium);
- d'approfondir l'étude du mécanisme d'action de cet extrait sur les récepteurs muscarinique et adrénergique;
- d'étudier les effets de l'extrait sur le cœur isolé;

- d'étudier les effets de l'extrait sur la fonction pancréatique des rats rendus hypertendus par l'alcool éthylique;
- d'étudier les effets de cet extrait sur d'autres modèles d'hypertension artérielle, en l'occurrence l'hypertension essentielle;
- d'investiguer sur la situation de l'alcoolisme et de sa relation avec la prévalence de l'hypertension dans notre société.

REFERENCES

- Aberle II NS, Ren J. (2003). Experimental assessment of the role of acetaldehyde in alcoholic cardiomyopathy. *Biological Procedures Online*, 5: 1-12.
- Abissey A, Mignonsin D, Villasco B, Bondurand A. (1991). Apport de l'hémogramme dans la classification des anémies. *Médecine d'Afrique Noire*, 38: 11.
- Adeolu A, Jimoh F, Afolayan A. (2011). Comparison of the nutritive value and biological activities of the acetone, methanol and water extracts of the leaves of *Bidens pilosa* and *chenopodium album*. *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research*, 68: 83-92.
- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. (2008). The metabolic syndrome overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28: 1225-1236.
- Adjanohoun JE, Aboubakar N, Dramane K, Ebot ME, Ekpere JA, Enoworock EG, Focho D, Gbile ZO, Kamanyi A, Kamsu KJ, Keita A, Mbenkum T Mbi CN, Mbiele AC, Mbome JC, Muberu NK, Nancy WL, Kongmeneck B, Satabie B, Sowora A, Tamze V, Wirmum CK. (1996). Traditional medicine and pharmacopoeia: contribution to ethno botanical and floristic studies in Cameroon. *Ed. Organization of African Unity; Scientific, Technical and Research Commission*, 641 p.
- Aiache JM, Aiache S, Renoux R. (2001). *Initiation à la connaissance du médicament*. 4è éd. Masson, Paris, pp 1-60.
- Akita M, Kuwahara M, Tsubone H, Sugano S. (1998). ECG changes during furosemide-induced hypokalemia in the rat. *Journal of Electrocardiology*, 31: 45-49.
- Akpaffiong MJ, Taylor AA. (1998). Antihypertensive and vasodilator actions of antioxidants in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 11: 1450-1460.
- Albano E, French S, Ingelman-Sundberg M. (1994). Cytochrome p450 2E1, hydroxyl ethyl radicals, and immune reaction associated alcoholic liver injury. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 18: 1057-1068.
- Ando K, Toshiro F. (2009). Metabolic syndrome and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 47: 213-218.
- Asmar R. (2007). Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. *Néphrologie & Thérapeutique*, 3: 163–184.

Badyal DK, Lata H, Dadhich AP. (2003). Animal models of hypertension and effect of drugs. *Indian Journal of Pharmacology*, 35: 349-362.

Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG. (2000). Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*, 148: 187-197.

Bent S, Ko R. (2004). Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *American Journal of Medicine*, 116: 478–485.

Benton JJ, Vernon W. (1990). *Case, Sampling, handling and analyzing plant tissue samples*. In R. L. Westerman (ED) soil testing and plant Analysis, 3rd edition, SSA, Madison, Wisconsin, pp 389-427.

Beret A, Anton R, Stoclet JC. (1978). Flavonoid compounds are potent inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase. *Experientia*, 34: 1054–1055.

Beret, A, Stoclet, JC, Anton R. (1980). Inhibition of isolated rat aorta contraction by flavonoids. Possible correlation with cAMP phosphodiesterase inhibition. *Planta Medica*, 39: 236.

Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. (2004). Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Current Pharmaceutical Design*, 10: 1611–1626.

Berr C, Clavel-Chapelon F, Dally S, Daval JI, Fumeron F, Girre C, Larroque B, Lucas D, Marques-Vidal P, Mathurin P, Nalpas B, Rouach H. (2001). Alcohol: effets sur la santé. *Les éditions Inserm*, 49: 1-31.

Bilanda DC, Dimo T, Dzeufiet PDD, Bella NMT, Aboubakar OBF, Nguelefack TB, Tan PV, Kamtchouing P. (2010). Antihypertensive and antioxidant effects of *Allanblackia floribunda* Oliv. (Clusiaceae) aqueous extract in alcohol- and sucrose-induced hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 128: 634–640.

Bojić M, Debeljak Ž, Tomičić M, Medić-Šarić M, Tomić S. (2011). Evaluation of antiaggregatory activity of flavonoid aglycone series. *Journal of Nutrition*, 10: 73.

Botting RM. (2006). Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57: 113-124.

- Braca A, Tommasi ND, Bari LDP, Cosimo PM, Morelli I. (2001). Antioxidant principles from *Bautinia terapotensis*. *Journal of Natural Products*, 64: 892-895.
- Bursill CA, Roach PD. (2006). Modulation of cholesterol metabolism by the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate in cultured human liver (HepG2) cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54: 1621–1626.
- Cabasson A. (2008). Estimation et Analyse des Intervalles Cardiaques. Thèse pour obtenir le titre de Docteur en Sciences de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, 170 p.
- Canto C, Vogt-Ferrier N. (2006). Hypertension artérielle induite par les médicaments. *Revue Médicale Suisse*, 2: 2463-7.
- Castronovo PJ. (1977). Principles properties and quality control of nuclear medicine agents. *In: Nuclear medicine physics instrumentation and agents*, pp 560-577.
- Chamiot-Clerc P, Renaud JF, Safar ME. (2001). Pulse pressure, aortic reactivity, and endothelium dysfunction in old hypertensive rats. *Hypertension*, 37: 313-321.
- Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, Mc Ever RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM. (1998). Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 10: 3527-61.
- Clark JM, Glagov S. (1985). Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis*, 5: 19-34.
- Clark LT. (1985). Alcohol induced Hypertension: mechanisms complications, and clinical implications. *Journal of the National Medical Association*, 77: 385-9.
- Clyburn EB, Di Pette DJ. (1995). Hypertension induced by drugs and other substances. *Seminars in Nephrology*, 15: 72-86.
- Collin S, Levy B. (2008). Physiopathologie de l'hyporéactivité vasculaire au cours des états de choc. *Réanimation*, 17: 101-110.
- Cooper RG, Magwere T. (2008). Nitric oxide-mediated pathogenesis during nicotine and alcohol consumption. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 52: 11-18.
- Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. (2009). Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural Product Reports*, 26: 1001-1043.

- Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Di Paola R, Caputi AP, Salvemini D. (2004). Superoxide: a key player in hypertension. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18: 94-101.
- Dahl LK. (1972). Salt and hypertension. *American Journal of Clinical Nutrition*, 25: 231-244.
- Dauzat M, Aya G, Bertinchant JP, Gris JC, Lefrant JY, Le Tourneau T, Pérez-Martin A, Quéré I, Robert E. (2002). *Manuel de physiologie cardio-vasculaire intégrée. SAURAMPS Médical*, Montpellier, 197: 12-13.
- De Burgh DM, Lambertsen CJ, Schweitzer A. (1954). Observations on the volume of blood flow and oxygen utilization of the carotid body in the cat. *Journal of Physiology*, 125: 67-89.
- De Champlain J, Wu R, Girouard H, Karas M, EL Midaoui A, Laplante MA, Wu L. (2004). Oxidative stress in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 26: 593-601.
- De Leve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. (1996). Toxicity of azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology*, 23: 589-599.
- Delongea JL, Burnel D, Netter, Grignon M, Mur JM, Royer RJ, Grignon G. (1983). Toxicité et pharmacocinétique de l'oxychlorure de Zirconium chez la souris et le rat. I. *Journal of Pharmacology*, 14: 437- 447.
- Delpy E, Coste H, Gouville AC. (1996). Effects of cyclic GMP elevation on isoprenaline-induced increase in cyclic AMP and relaxation in rat aortic smooth muscle: role of phosphodiesterase 3. *British Journal of Pharmacology*, 119: 471-8.
- Diezi J. (1992). *Principe de base et répercussion clinique*. In: Pharmacologie: Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, Schorderet M (Eds) Frison- Roche, Paris, Slatkine, 2è éd. Genève. pp 33-35.
- Dimo T, Laurent F, Rakotonirina SV, Tan PV, Kamtchouing P, Dongo E, Cros G. (2006). Methanol extract of *Terminalia superba* induces endothelium-independent relaxation of rat thoracic aorta. *Pharmazie*, 61: 470-473.
- Directive 91/507/CEE de la Commission du Conseil des législations des États membres des normes et protocoles analytiques. (1991). Toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments. *J. off. n° L 270. Ed. spéc. Finno.*, 21: 116.

- Djabella K. (2008). Modélisation de l'activité électrique du cœur et de sa régulation par le système nerveux autonome. Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud 11, 160 p.
- Ebeigbe AB, Ezimokhai M. (1988). Vascular smooth muscle responses in pregnancy induced hypertension. *Trends in Pharmacological Sciences*, 9: 455-457.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettener SL. (1998). Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *Journal of the American Medical Association*, 280: 1569–1575.
- Ellman GL. (1959). Tissue sulfhydryl group. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82: 70-77.
- Elvin-Lewis M. (2001). Should we be concerned about herbal remedies? *Journal of Ethnopharmacology*, 75: 141–164.
- Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1: 529-39.
- Etienne N. (2004). Etude des fonctions cardiovasculaires du récepteur de la sérotonine 5-HT_{2B} et de ses interactions avec les hormones ovariennes et la synthèse de monoxyde d'azote (NO). Thèse, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Université Louis Pasteur-Strasbourg I, 195 p.
- Evans WJ. (2000). Vitamin E, vitamin C, and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72: 647S-652.
- Feinman L, Lieber CS. (1998). Nutrition and diet in alcoholism. In: Shills ME, Oslon JA, Shike M, Ross AC, eds *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed, Baltimore: Williams and Wilkins, pp 1523-1542.
- Ferrari P, Barber BR, Torielli L, Ferrandi M, Salardi S, Bianchi G. (1987). The Milan hypertensive rat as a model for studying cation transport abnormality in genetic hypertension. *Hypertension*, 10: 32-36.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredickson, DS. (1972). Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18: 499-502.

- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. (1992). The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 326: 242-50.
- Garrido BJ, Lobera IJ. (2012). Interactions between antiarrhythmic drugs and food. *Nutricion Hospitalaria*, 27: 1399-1407.
- Gasparotto JA, Gasparotto FM, Boffo MA, Botelho ELL, Stefanello MEA, Salvador MJ, Eduardo JSS, Marques MCA, Kassuy CAL. (2011). Diuretic and potassium-sparing effect of isoquercitrin an active flavonoid of *Tropaeolum majus* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 134: 210-215.
- Genovefa D, Kolovou, Klelia D, Salpea, Katherine K, Anagnostopoulou, Dimitri P, Mikhailidis. (2006). Alcohol use, vascular disease, and lipid-lowering drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318: 1-7.
- Gesler WM. (1992). Therapeutic landscapes: medical issues in light of the new cultural geography. *Social Science & Medicine*, 34: 735-746.
- Gillis RA, Gatti PJ, Quest JA. (1985). Mechanism of the antihypertensive effect of alpha-2 agonists. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 7: 38-44.
- Gornal AG, Bardawill CJ, David MM (1949). Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *Journal of Biological Chemistry*, 177: 167-182.
- Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skippir PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. (1982). Analysis of nitrate, nitrite and ^[15N] nitrate in biological fluids. *Analytical Biochemistry*, 126: 131-138.
- Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. (2000). NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and diseases. *Circulation Research*, 86: 494-501.
- Grossman EMD. (2008). Does increased oxidative stress cause hypertension? *Diabetes Care* 31: 185-189.
- Guiraud A. (2006). Etude des effets et des mécanismes cardioprotecteurs de l'éthanol chez le rat. Thèse, Université Joseph Fourier-Grenoble 1, 305 p.
- Guyton AC. (1989). *Traité de physiologie médicale*. 1^{ère} édition, Dion éditeurs, Paris pp 205-208.

- Haddy F, Pamnani M, Clough D. (1978). The sodium-potassium pump in volume expanded hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 1: 295-336.
- Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. (2006). Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology*, 290: 546–552.
- Hara K, Kobayashi N, Watanabe S, Tsubokou Y, Matsuoka H. (2001). Effect of quinapril on expression of eNOS, ACE and AT₁ receptor in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 14: 321-30.
- Hayakawa M, Ogawa T, Sugiyama S, Tanaka M, Ozawa T. (1991). Massive conversion of guanosine to 8-hydroxy-guanosine in mouse liver mitochondrial DNA by administration of azidothymidine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 176: 87-93.
- Hilaly J, El Israili ZH, Lyoussi B. (2004). Acute and chronic toxicological studies of *Ajuga iva* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 91: 43–50.
- Hong JH, Kim MJ, Park MR, Kwag OG, Lee IS, Byun BH, Lee SC, Lee KB, Rhee SJ. (2004). Effect of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin- induced diabetic rats. *Clinica Chimica Acta*, 340: 107–115.
- Hope A, Aanderud L, Aakvaag A. (2001). Dehydration and body fluid-regulating hormones during sweating in warm (38 degrees C) fresh and seawater immersion. *Journal of Applied Physiology*, 91: 1529-1534.
- Husain K, Mejia J, Lalla, Kazim S. (2004). Time response of alcohol-induced alterations in blood pressure, nitric oxide and oxidant to antioxidant balance in the plasma of rats. *Experimental & Clinical Cardiology*, 9: 229–234.
- Idel N, Nelson AB, Lau BHS. (1997). Aged garlic extracts and its constituents inhibitor Ca⁺-induced oxidative modification of low density lipoprotein. *Planta Medica*, 63: 263-267.
- Iimura O. (2000). Recommendations for first-line antihypertensive drugs and combination therapies. *Current Hypertension Reports*, 2: 421–422.
- Ishaque S, Khanam A. (2010). Relationship of nitric oxide with other risk factors of hypertension. *Biochemistry*, 16: 607-611.

- Ji LL, Fu R, Mitchell EW. (1992). Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *Journal of Applied Physiology*, 73: 1854-1859.
- Jian P, Qi Q, Qidong Y, Rong H, Wenyuan L, Feng F, Guangji W, Qinglong G. (2009). Subchronic toxicity and plasma pharmacokinetic studies on wogonin, a natural flavonoid, in Beagle dogs. *Journal of Ethnopharmacology*, 124: 257–262.
- Jiofack T, Fokunang C, Guedje N, Kemeuze V, Fongnzossie E, Nkongmeneck BA, Mapongmetsem PM, Tsabang N. (2010). Ethnobotanical uses of medicinal plants of two ethnoecological regions of Cameroon. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2: 60-79.
- John S, Schmieder RE. (2003). Potential mechanisms of impaired endothelium function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Current Hypertension Reports*, 5: 199-207.
- Johnson-Delaney CA. (2008). Small rodents in exotic companion medicine handbook for veterinarians. *Zoological Education Network*, pp 14-27.
- Jones AW, Hart RG. (1975). Altered ion transport in aortic smooth muscle during deoxycorticosterone acetate hypertension in the rat. *Circulation Research*, 37: 333-341.
- Kadi A. (2008). Etude de la régulation de la production de l'oxyde nitrique, dans les cellules endothéliales, en réponse à un β bloquant de troisième génération à action antihypertensive: implication des filaments d'actine du cytosquelette. Thèse, Ecole Doctorale Biologie-Santé-Environnement, Université Henri Poincaré, Nancy-I, 282 p.
- Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. (1997). Clinical biochemistry of domestic animals. *Academic Press*, San Diego, USA, 932 p.
- Kang L, Chen X, Sebastian BM, Pratt BT, Bederman IR, Alexander JC, Previs SF, Nagy LE. (2007). Chronic ethanol and triglyceride turnover in white adipose tissue in rats: inhibition of the anti-lipolytic action of insulin after chronic ethanol contributes to increased triglyceride degradation. *Journal of Biological Chemistry*, 282: 28465-28473.
- Kaplan NM, Opie LH. (2006). Controversies in hypertension. *Lancet*, 367: 168-76.
- Katzung BG. (1998). Antihypertensive drugs. In: *Basic and Clinical Pharmacology*. 7th Ed. Appleton and Lange Stamford, Connecticut, pp 154-155.

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365: 217-23.
- Kh R, Khullar M, Kashyap M, Pandhi P, Uppal R. (2000). Effect of oral magnesium supplementation on blood pressure, platelet aggregation and calcium handling in deoxycorticosterone acetate induced hypertension in rats. *Journal of Hypertension*, 18: 919-926.
- Kimura Y, Fukui H, Tanaka M, Okamoto M, Morino A, Miura A, Kimura K, Enomoto H. (1986). Antihypertensive effect of a new dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittel Forschung Drug research*, 36: 1329-1335.
- Korsten MA. (1989). Alcoholism and pancreatitis: does nutrition play a role? *Alcohol Health & Research World*, 13: 232-237.
- Krzeminski R, Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, Gralak M, Czerwinski J, Lojek A, Ciz M, Martin-Belloso O, Gligelmo-Miguel N, Trakhtenberg S. (2003). Effect of different olive oils on bile excretion in rats fed cholesterol-containing and cholesterol-free diets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 5774–5779.
- Kumar R, Singh M. (1984). Tannins: their adverse role in ruminant Nutrition. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 32: 447-453.
- Kumarappan CT, Chand BSG, Vijayapandi P, Sengottuvel T, Mandal SC. (2010). Hepatoprotective effect of the polyphenolic extract from *Ichnocarpus frutescens* leaves. *Deccan Journal of Pharmacology*, 1: 1-16.
- Kwan CY. (1995). Vascular effects of selective antihypertensive drugs derived from traditional medicinal herbs. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 22: 297–299.
- Laffon M. (2000). Anesthésie et intoxication éthylique. *Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et SFAR. Conférences d'actualisation*, 177-196.
- Lai KN, Richards AM, Nicholls MG. (1991). Drug-induced hypertension. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 10: 31-46.
- Laird SA, Leke Awung, Lysinge RJ. (2007). Cocoa farms in the Mount Cameroon region: biological and cultural diversity in local livelihoods. *Biodiversity and Conservation*, 16: 2401–2427.

- Lakshman MR, Chirtel S, Chambers LL. (1988). Roles of omega 3 fatty acids and chronic ethanol in the regulation of plasma and liver lipids and plasma apoproteins A1 and E in rats. *Journal of Nutrition*, 118: 1299-1303.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. (2005). Acute renal failure. *Lancet*, 365: 417–430.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. (2004). Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*, 21: 27-33.
- Laragh JH, Brenner B. (1990). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York, Raven Press Ltd, 1017 pp 359-377.
- Lassegue B, Clempus RE. (2003). Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology*, 285: 277-97.
- Lassegue B, Griendling KK. (2004). Reactive oxygen species in hypertension; an update. *American Journal of Hypertension*, 17: 852-60.
- Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A. (2008). Global burden of blood-pressure related disease 2001. *Lancet*; 371: 1513–1518.
- Lechat P, Calvo F, Cremoux P, Giroud JP, Lagier G, Lechat PH, Rouveix B, Weber S. (1990). *Pharmacologie médicale, 5è éd. Masson, Paris*, 741 p.
- Li X, Luob Y, Wanga L, Li Y, Shib Y, Cuib Y, Xue M. (2010). Acute and subacute toxicity of ethanol extracts from *Salvia przewalskii* Maxim in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 131: 110–115.
- Liu CT, Periasamy S, Chang CC, Mo FE, Liu MY. (2013). Sesame oil therapeutically ameliorates cardiac hypertrophy by regulating hypokalemia in hypertensive rats. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, DOI: 10.1177/0148607113491781.
- Loomis TA, Hayes AW. (1996). Loomis's Essentials of Toxicology, fourth ed. *Academic Press, California*, 208-245.
- Luscher TF. (1994). The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *Journal of Hypertension*, 12: 105–116.

- Maffei, A, Poulet, R, Vecchione, C, Colella, S, Fratta, L, Frati, G, Trimarco, V, Lembo G. (2002). Increased basal nitric oxide release despite enhanced free radical production in hypertension. *Journal of Hypertension*, 20: 1135-1142.
- Maikai VA, Kobo PI, Audaoui AO. (2008). Acute toxicity studies of aqueous stem bark extract of *Ximenia Americana*. *African Journal of Biotechnology*, 7: 1600-1603.
- Manning RDJ, Meng S, Tian N. (2003). Renal and vascular oxidative stress and salt-sensitivity of arterial pressure. *Acta Physiologica Scandinavica*, 179: 243-250.
- Marcel P. (1982). Schéma du cœur. P. pierrelee. www.Livres-chapitres.Com/-HOY705/-PIERRELEE-MARCEL/-SCHEMA-DU-COEUR.html - du 01/04/2008.
- Marieb EN. (1999). *Anatomie et Physiologie humaine*. De Boek Université, 4^e édition., Paris, Bruxelles, pp 661-677.
- Marnett LJ. (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research*, 424: 83-95.
- Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32: 595-603.
- Mazzone T, Foster D, Chait A. (1984). In vivo stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes*, 33: 333-338.
- Mc Auley DF, Nugent AG, Mc Gurk C, Maguire S, Hayes JR, Johnston GD. (2000). Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is impaired in patients with Type II diabetes mellitus. *Clinical Science*, 99: 175-179.
- Mc Kenney JM. (2001). Pharmacotherapy of dyslipidemia. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 15: 413-422.
- Michel JB, Arnal JF. (1993). Monoxyde d'azote et hypertension artérielle. *Médecine/Sciences*, 9: 1061-1067.
- Michiels C. (2003). Endothelial cell functions. *Journal of Cellular Physiology*, 3: 430-43.
- Minsanté. (2011a). Plan stratégique national de prévention et de contrôle des maladies chroniques non transmissibles au Cameroun 2011-2015, 89 p.

- Minsanté. (2011b). Stratégie nationale de prévention et de contrôle des maladies chroniques non transmissibles. 16 p.
- Misra, Fridovich. (1972). Determination of the level of superoxide dismutase in whole blood. *Yale University Press, New Haven*, 101-109.
- Molyneux P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 26: 211-219.
- Mombouli JV, Vanhoutte PM. (1999). Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 31: 61-74.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 43: 109-142.
- Muibat B. Amidaa, Omoniyi K, Yemitan, Olufunmilayo O, Adeyemi. (2007). Toxicological assessment of the aqueous root extract of *Sansevieria liberica* Gerome and Labroy (Agavaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 113: 171–175.
- Mukinda JT, Syce JA. (2007). Acute and chronic toxicity of the aqueous extract of *Artemisia afra* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 112: 138–144.
- Muto S. (2001). Potassium transport in the mammalian collecting duct. *Physiological Reviews*, 81: 85-116.
- Mutschler J, Bilbao A, von der Goltz C, Demiralay C, Jahn H, Wiedemann K, Spanagel R, Kiefer F. (2010). Augmented stress-induced alcohol drinking and withdrawal in mice lacking functional natriuretic peptide-a receptors. *Alcohol and Alcoholism*, 45: 13–16.
- Nakagami H, Takemoto M, Liao JK. (2003). NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 35: 851-9.
- Nammi S, Gudavalli R, Babu BSR, Lodagala DS, Boini KM. (2003). Possible mechanisms of hypotension produced 70% alcoholic extract of *Terminalia arjuna* (L.) in anaesthetized dogs. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 3: 1-4.
- Negre-Salvayre A, Salvayre R. (2005). Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydant : implication en physiopathologie vasculaire. *OCL.*, 12: 433-438.

Nicod L, Rodriguez S, Letang JM, Abadie VC, Jacqueson A, Berthelot A, Richert L. (2000). Antioxidant status, lipid peroxidation, mixed function oxidase and UDP-glucuronyl transferase activities in livers from control and DOCA–salt hypertensive male Sprague Dawley rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 203: 33–39.

Nomura K, Imai H, Koumura T, Kobayashi T, Nakagawa Y. (2000). Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis. *Biochemical Journal*, 351: 183-193.

Nzengue Y. (2008). Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc: place des métallothionéines et de p53. Thèse, Université Joseph Fourier-Grenoble 1, 247 p.

OCDE. (1979). Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la toxicologie à court et à long terme. *In Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*, Paris, 1: 1-15.

OCDE. (2001). Toxicité orale aiguë – méthode par classe de toxicité aiguë. *In Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*, Paris, 1: 1-14.

OCDE. (2009). Etudes de la toxicité chronique. *In Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*, Paris, 1: 1- 16.

Odebiyi A, Sofowora AE. (1978). Phytochemical screening of Nigerian Medical Plants. Part II, *Lloydia*, 41: 234-246.

Ogihara T, Asano T, Ando K, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Fujita T. (2002). High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*, 40: 83-89.

Okado-Matsumoto A, Fridovich I. (2001). Subcellular distribution of superoxide dismutase (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 276: 38388-38393.

OMS. (1992). Research guideline for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. RS/92/CE/15 (PHL), Manila, Philippines, p 38.

OMS. (2000). Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Genève, Suisse, p 87.

- OMS. (2013). Panorama mondial de l'hypertension, un «tueur» silencieux responsable d'une crise de santé publique mondiale. Editions de l'OMS, 1211 Genève 27, p 40.
- OMS. (2014). Statistiques sanitaires mondiales. Editions de l'OMS, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, pp 116-119.
- Oyen LPA. (2008). *Jateorhiza macrantha* (Hook.f.) Exell & Mendonça. In: G.H. Schmelzer A. Gurib-Fakim (Editors), Medicinal plant 1. *Plant Resources of Tropical Africa*, 11: 385-386.
- Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. (1997). Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 22: 359-378.
- Pechère-Bertschi A, Stalder H. (2003). Découverte d'une hypertension artérielle. *Primary Care*, 3: 441-446.
- Pezet M, Mariko B, Jacob MP, Faury G. (2009). Les fibres élastiques : un régulateur du vieillissement normal ou pathologique des vaisseaux sanguins élastiques. *Médecine & Longévité*, 1: 64-75.
- Pinto YM, Paul M, Ganten D. (1998). Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering. *Cardiovascular Research*, 39: 77-88.
- Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S, Jennings G, Whitworth JA. (1992). Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans. *Hypertension*, 19: 567-74.
- Pître M, Nadeau A, Bachelard H. (1996). Insulin sensitivity and hemodynamic responses to insulin in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology*, 271: 658-668.
- Plaisted CS, Istfan NW. (1994). Metabolic abnormalities of obesity. In: Blackburn GL, Kanders BS, eds. Obesity pathophysiology, psychology, and treatment. New York, NY: Chapman & Hall, pp 80-97.
- Podymow T, August P. (2008). Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension*, 51: 960-969.
- Powers SK, Lennon SL. (1999). Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58: 1025-1033.

- Praman S, Mulvany MJ, Allenbach Y, Marston A, Hostettmann K, Sirirugsa P, Jansakul C. (2011). Effects of an n-butanol extract from the stem of *Tinospora crispa* on blood pressure and heart rate in anesthetized rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 133: 675–686.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. (2003). *Pharmacology*, 5th ed. Churchill Livingstone, pp 724-735.
- Rapp JP. (1982). Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats. A review. *Hypertension*, 4: 753-763.
- Reaven GM, Twerky J, Chang H. (1991). Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in Dahl rats. *Hypertension*, 18: 630-635.
- Resstel LBM, Tirapelli CR, Lanchote VL, Uyemura SA, De Oliveira AM, Corre FMA. (2006). Chronic ethanol consumption alters cardiovascular functions in conscious rats. *Life Sciences*, 78: 2179–2187.
- Ricarda DS, Darmon JM, Fernandez NY. (1991). Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39: 1549-1552.
- Rickards CA, Newman DG. (2003). A comparative assessment of two techniques for investigating initial cardiovascular reflexes under acute orthostatic stress. *European Journal of Applied Physiology*, 90: 449-457.
- Rigaud AS, Seux ML, Staessen JA, Birkenhager WH, Forette F. (2000). Cerebral complications of hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 14: 605–616.
- Rimoldi SF, Noll G, Allemann Y. (2009). Cardiopathie hypertensive. *Forum Médical Suisse*, 9: 516-519.
- Robertson RP, Harmon JS, Tanaka Y, Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. (2000). Glucose toxicity of the beta-cell: cellular and molecular mechanisms in: *Diabetes Mellitus. A fundamental and clinical text. 2nd edition*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp 125-132.
- Ronald RW, Adam KM. (2003). Alcohol and heart disease. *Taylor and Francis e-Library*, London and New York, pp 27-112.

- Rubanyi GM. (1993). The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 22: 1-14.
- Ruzicka M, Leenen FHH. (2001). Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs*, 61: 943-954.
- Sabesin SM. (1981). Lipid and lipoprotein abnormalities in alcoholic liver disease. *Circulation*, 64: 72-84.
- Saruta T. (1996). Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertension Research*, 19: 1-8.
- Schnackenberg CG, Welch W, Wilcox CS. (1998). Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane permeable superoxide dismutase mimetic role of nitric oxide. *Hypertension*, 32: 59-64.
- Schramm DD, German JB. (1998). Potential effects of flavonoids on the etiology of vascular disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 9: 560–566.
- Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Ensunsa JL, Gonsalves JL, Lazarus SA, Schmitz HH, German JB, Keen CL. (2001). Chocolate procyanidins decrease the leukotriene–prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73: 36–40.
- Schulz E, Anter E, Keaney JP. (2004). Oxidative stress, antioxidants, and endothelial function. *Current Medicinal Chemistry*, 11: 1093-104.
- Scott MD, Lubin BH, Zuo L, Kuypers FA. (1991). Erythrocyte defense against hydrogen peroxide: preeminent importance of catalase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 118: 7–16.
- Scott-Burden T, Vanhoutte PM. (1994). Regulation of smooth muscle cell growth by endothelium-derived factors. *Texas Heart Institute Journal*, 21: 91–97.
- Seelig MS. (1969). Electrographic patterns of magnesium depletion appearing in alcoholic heart disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 162: 906-917.
- Serrano JJ. (1990). Toxicologie expérimentale des plantes médicinales. *Actes du premier colloque européen d'ethnopharmacologie*. Office de la Recherche Scientifique et Technique d'Outre-Mer, pp 210-223.

- Shafi S, Welzel D, Weidinger G, Brown J, Born GV. (2000). Effect of reserpine treatment on low-density lipoproteins in arterial wall and internal organs of rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 35: 686-92.
- Shimokawa H, Tsutsui M. (2010). Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease: lessons from genetically modified mice. *Pflugers Archive-European Journal of Physiology*, 459: 959–967.
- Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventos RM. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin–Ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology*, 299: 152–178.
- Sinha AK. (1972). Colorimetric assay of catalase. *Analytical Biochemistry*, 47: 389-394.
- Sirwal IA, Banday KA, Reshi AR, Bhat MA, Wani MM. (2004). Estimation of glomerular filtration rate (GFR). *JK Science*, 6: 121–123.
- Skulachev VP. (1998). Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 423: 275-280.
- Somers ML, Mavromatis K, Galis ZS, Harrison DG. (2000). Vascular superoxide production and vasomotor function in hypertension induced by deoxycorticosterone acetate-salt. *Circulation*, 101: 1722–1728.
- Stadtman ER, Levine RL. (2000). Protein oxidation. *Annals of New York Academy of Science*, 899: 191-208.
- Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull WJ, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92: 1355-74.
- Stevnsner T, Thorslund T, De Souza-Pinto NC, Bohr VA. (2002). Mitochondrial repair of 8-oxoguanine and changes with aging. *Experimental Gerontology*, 37: 1189-96.
- Stuehr D, Pou S, Rosen GM. (2001). Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. *Journal of Biological Chemistry*, 276: 14533-6.

- Sturtz LA, Diekert K, Jensen LT, Lill R, Culotta VC. (2001). A fraction of yeast Cu, Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *Journal of Biological Chemistry*, 276: 38084-38089.
- Takasaki Y. (2005). Serum lipid levels and factors affecting atherogenic index in Japanese children. *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*, 24: 511-515.
- Tanito M, Nakamura H, Kwon YW, Teratani A, Masutani H, Shioji K, Kishimoto C, Ohira A, Horie R, Yudoji J. (2004). Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in spontaneously hypertensive rats. *Antioxidants and Redox Signaling*, 6: 89-97.
- Textor SC. (2006). Renovascular hypertension update. *Current Hypertension Reports*, 8: 521-7.
- Thomas DW, Thomas MCJ, Bromley WA, Mbenkum F. (1989). Korup Ethnobotany Survey. *Final Report to the World Wide Fund for Nature Panda House, Weyside Park, Godalming, Surrey, U.K*; 154: 24-25.
- Thoren P. (1979). Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 86: 1-94.
- Toborek M, Kaiser S. (1999). Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic Research in Cardiology*, 5: 295-314.
- Tom ENL, Girard C, Dimo T, Mbafor JT, Berthelot A, Demougeot C. (2010). Vasorelaxant effects of extracts of stem bark of *Terminalia superba* Engler & Diels (Combretaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 127: 335-340.
- Tom ENL. (2011). Effets antihypertenseurs des extraits de *Terminalia superba* Engler & Diels (Combretaceae): étude *in vivo* et *in vitro*. Thèse en cotutelle, Université de Yaoundé I et Université de Franche-comté, 155 p.
- Tortora GJ, Grabowski SR. (2001). Système cardiovasculaire : les vaisseaux sanguins et l'hémodynamique. In: *Principes d'anatomie et de physiologie*. D. B. Université (Ed.) Bruxelles: John Wiley & Sons, Inc, 1121 p.
- Tweeddale HJ, Kondo M, Gebicki JM. (2007). Proteins protect lipid membranes from oxidation by thiyl radicals. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 459: 151-8.

- Ulker S, Mc Master D, Mc Keown PP, Bayraktutan U. (2003). Impaired activities of antioxidant enzymes elicit endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats despite enhanced vascular nitric oxide generation. *Cardiovascular Research*, 59: 488-500.
- Umamaheswari M, Chatterjee TK. (2009). Effect of the fractions of *Ciccinia grandis* on ethanol induced cerebral oxidative stress in rats. *Pharmacognosy Research*, 1: 40-49.
- Van Acker F, Schouten O, Haenen GRM, Van der Vijg WJF, Bast A. (2000). Flavonoids can replace R-tocopherol as antioxidant. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 473: 145–148.
- Van Vliet BN, Chage LL, Vladan LA, Schnyder-Candrian S, Montani JP. (2000). Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44: 361-373.
- Vasdev S, Gill V, Parai S, Gadag V. (2006). Low ethanol intake prevents salt-induced hypertension in WKY rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 287: 53–60.
- Vasdev S, Longerich L, Gill V, Singa IP. (2002). Dietary management of hypertension. *Kuwait Medical Journal*, 34: 2-11
- Vázquez FJL, Alvarado CI, Molina AR, Molina IR, Sánchez MÁZ. (2013). Vasodilator compounds derived from plants and their mechanisms of action. *Molecules*, 18: 5814-5857.
- Wang R, Ding Y, Lui R, Xiang L, Du L. (2010). Promegnate: constituents, bioactivities and pharmacokinetics. *Fruit, Vegetable and Cereal Science and Biotechnology*, 4: 77-87.
- Wang SY, Jiao H. (2000). Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and singlet oxygen. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48: 677–684.
- Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension*, 44: 381-6.
- WHO. (1999). Guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension*, 17: 151-83.
- WHO-ISH. (1999). Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 17: 151-183.

- Wilbur KM, Bernheim F, Shapiro OW. (1949). Determination of lipid peroxidation. *Archives of Biochemistry*, 24: 305-310.
- Wolinsky H, Glagov S. (1967). A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circulation Research*, 20: 99-111.
- Wong CM, Cheema AK, Zhang L, Suzuki YJ. (2008). Protein carbonylation as a novel mechanism in redox signaling. *Circulation Research*, 102: 310-318.
- Wu R, Millette E, Wu L, De Champlain J. (2001). Enhanced superoxide anion formation in vascular tissues from spontaneously hypertensive and deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Journal of Hypertension*, 19: 741-748.
- Yemane H, Busauskas M, Sarah K. Burris, Knuepfer MM. (2009). Neurohumoral mechanisms in deoxycorticosterone acetate (DOCA)–salt hypertension in rats. *Experimental Physiology*, 95: 51–55.
- Zalba G, Beaumont FJ, San Jose G, Fortuño A, Fortuño M, Etayo JC, Diez J. (2003). Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 35: 1055-1061.
- Zima T, Fialova L, Mestek O, Janebova M, Crkovska J, Malbohan I, Stipek S, Mikulikova L, Popov P. (2001). Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. *Journal of Biomedical Science*, 8: 59-70.

LISTE DES PUBLICATIONS

- **Aboubakar OBF**, Bella NMT, Tom ENL, Bilanda DC, Dimo T. (2012). Antihypertensive activity of *Jateorhiza macrantha* (Menispermaceae) aqueous extract on ethanol-induced hypertension in wistar. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4: 293-298.
- **Aboubakar OBF**, Tchuemdem LM, Djomeni PDD, Bilanda DC, Tom ENL, Bella NMT, Dimo T. (2013). Mineral constituents and toxicological profile of *Jateorhiza macrantha* (Menispermaceae) aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 149: 117–122.