

EFFETS DE TOBACOAK, UN EXTRAIT VÉGÉTAL, SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE CAROTIDIENNE, LA RESPIRATION ET LES CONTRACTIONS DUODÉNALES DU LAPIN

Obou Constantin OKOU*, Johnson Noël David TREBISSOU,
Calixte BAHY et Frédéric GUEDE-GUINA

*Laboratoire de pharmacodynamie biochimique, UFR Biosciences,
Université de Cocody, 22 BP 582 Abidjan 22, Côte d'Ivoire*

(Reçu le 13 Octobre 2007, accepté le 06 Mars 2008)

* Correspondance et tirés à part, e-mail: *oboufr@yahoo.fr*

RÉSUMÉ

Notre objectif a été d'établir les bases scientifiques de la tolérance biologique de l'extrait alcoolique de TOBACOAK, un extrait de plantes médicinales utilisées dans le traitement des malades du SIDA. Cet extrait a été testé sur la pression artérielle, la respiration et les contractions duodénales du lapin. Cette étude montre qu'à des concentrations allant de 5 à 25 mg/Kg de poids corporel, TOBACOAK a une action hypotensive dose dépendante et réversible sur la pression artérielle, tandis qu'à ces mêmes concentrations, il n'a aucune action significative sur les mouvements respiratoires. Sur l'activité contractile du duodénum de lapin, de faibles concentrations de TOBACOAK (120 µg/mL et 240 µg/mL) provoquent une action myostimulante, alors qu'aux fortes concentrations (360 à 760 µg/mL), l'on assiste à une myostimulation transitoire suivie d'une myorelaxation.

Mots-clés : *TOBACOAK, SIDA, hypotensive, myorelaxation*

ABSTRACT

TOBACOAK effect, a plant extract on the blood pressure, the respiration and the duodenal contractions of rabbit

Our objective was to establish the scientific evidence of extract from medicinal plants (TOBACOAK) used in the treatment of persons affected by AIDS. This extract is tested on the blood pressure, the respiratory activity and the duodenal contractions of the rabbit. This study indicates that to concentrations ranging from 5 to 25 mg/Kg of body weight, TOBACOAK

has a reversible dose dependent and hypotensive action on the blood pressure, whereas those same concentrations have no significant action on the respiratory movements. However, low concentrations of TOBACOAK (120 and 240 µg/mL) instigate a myostimulant action of duodenal contractions, while high concentrations (360 to 760 µg/mL) induced a transient myostimulation followed by a myorelaxation of duodenal contractions.

Keywords : *TOBACOAK, AIDS, hypotensive, myorelaxation*

I - INTRODUCTION

A travers le monde et particulièrement en Afrique, les plantes médicinales occupent une place importante en thérapie, aussi bien dans les milieux urbains que ruraux. Cette pratique est encouragée par le manque d'infrastructures sanitaires et le coût très élevé des médicaments [1]. Dans la recherche de nouveaux médicaments efficaces contre les différentes pathologies, les milieux scientifiques manifestent également un intérêt de plus en plus croissant pour les plantes [2].

Le patrimoine floristique Africain est très riche en plantes médicinales dont l'efficacité est avérée. En effet, il a été montré que le continent regorge de près de 5000 espèces médicamenteuses [3]. Le souci de l'exploitation efficiente de ce patrimoine a suscité de nombreux travaux de recherche pour donner des bases scientifiques aux actions de ces plantes. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude sur l'extrait éthanolique d'une plante codifiée TOBACOAK. TOBACOAK inhibe les germes opportunistes impliqués dans le pronostic du SIDA [4,5].

Il a été également montré que TOBACOAK réduit la charge virale du malade de SIDA même en phase 4 d'environ 80 à 90 % [5]. Il est donc important de connaître les effets secondaires que son administration par la voie orale peut entraîner sur certaines fonctions vitales de l'organisme en occurrence la pression artérielle, la respiration et le tube digestif. C'est dans cette optique que, nous avons étudié la tolérance biologique de TOBACOAK sur la pression artérielle, la respiration et l'activité contractile du duodénum du lapin.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

II-1. Matériel biologique

II-1-1. Matériel végétal et préparation d'extrait végétal

Le matériel utilisé est un extrait éthanolique de plantes à usage thérapeutique [4,5]. Cet extrait, nous a été fourni par cette équipe de recherche sous la forme de solution alcoolique. L'évaporation de la solution au Rotavapor BÜCHI à 60°C, nous a permis d'avoir une poudre solide. Il a été dissout dans de l'eau distillée, ensuite filtré sur papier WATHMAN de 3 mm, puis, congelé et lyophilisé pour donner le lyophilisat qui a constitué le matériel végétal. Cet extrait a permis de préparer les différentes concentrations testées en utilisant le MAC EWEN [6] comme solvant. Le pH de cette solution a été de 7,4.

II-1-2. Matériel animal

Nous avons utilisé les lapins du genre *Oryctolagus cuniculus* (léporidés) pesant $2 \pm 0,2$ kg.

II-2. Matériel technique et méthodes expérimentales

II-2-1. Dispositif et technique d'enregistrement de la pression artérielle et de la respiration

L'enregistrement de la pression artérielle et de l'activité respiratoire a été effectué grâce au dispositif de LUDWIG composé d'un tube en U à deux branches, qui a permis d'enregistrer la pression artérielle et au dispositif à circuit fermé de BENEDICT, qui a servi à l'enregistrement des mouvements respiratoires. Dans l'une des 2 branches du tube en U du dispositif de LUDWIG, le mercure a été surmonté d'une solution de MAC EWEN héparinée qui communiquait avec le cathéter utilisé pour la cathétérisation de la carotide.

Avant toute mesure de la pression artérielle, nous avons réalisé une surpression. Ensuite, nous avons procédé à la cathétérisation de la veine saphène, par laquelle, nous avons injecté les substances pharmacologiques à tester. L'enregistrement de la pression artérielle couplée à la respiration a nécessité d'une part la cathétérisation de la carotide pour l'étude de la pression artérielle et d'autre part l'intubation de la trachée artère pour l'étude de la respiration. Ces enregistrements ont été réalisés sur un cylindre

enregistreur recouvert par un papier enfumé à l'aide de deux stylets inscripteurs, l'un inscripteur de la pression artérielle et l'autre inscripteur des mouvements respiratoires. Pour l'évaluation de l'action de TOBACOAK sur les deux paramètres (pression et respiration), nous avons utilisées des concentrations de 10, 20, 30, 40, 50 mg/mL soient des doses allant de 5 à 25 mg/kg de poids corporel.

II-2-2. Dispositif et technique d'enregistrement de l'activité contractile du duodénum

Le dispositif expérimental était composé d'un bain thermostaté maintenu à 37°C dans lequel plonge une cuve à organe isolé, d'un thermomètre de contrôle et d'un cylindre entraîné par un moteur. Ce cylindre a été recouvert par un papier enfumé sur lequel ont été inscrits les enregistrements à l'aide d'un stylet enregistreur relié au fragment de duodénum isolé. Pour isoler les fragments de duodénum, le lapin a été mis à jeun pendant 24 heures puis assommé. Ils ont été prélevés par laparotomie médiane pour être par la suite maintenus en vie dans du MAC EWEN oxygéné à la température de 37°C. Pour chaque expérimentation, 3 cm d'organe ont été fixés entre le crochet du bain d'organe et le stylet enregistreur. Les contractions normales du duodénum s'équilibrent au bout de 40 minutes. La préparation a été soumise à l'action directe de différentes concentrations de TOBACOAK allant de 120 à 720 µg/mL.

III - RÉSULTATS

III-1. Effet dose réponse de TOBACOAK sur la pression artérielle et la respiration

Les *Figures 1 et 2* montrent l'effet des doses de TOBACOAK allant de 5 mg/Kg à 25 mg/Kg de poids corporel sur la pression artérielle carotidienne du lapin. Sur chacun des enregistrements de la *Figure 1*, nous constatons que les différentes doses de TOBACOAK induisent une réduction progression et réversible de la pression artérielle normale (140 mmHg).

A la dose de 5 mg/Kg, TOBACOAK provoque une légère hypotension c'est-à-dire la pression artérielle normale passe de 140 mmHg (100 %) à 137 mmHg (97,85 %) et ceci après 8 secondes d'action. Elle met 29 secondes avant d'être restaurée. A 10 mg/Kg, TOBACOAK baisse la pression artérielle à 136 mmHg (97,14 %) seulement après 6 secondes d'action. Elle est restaurée après 36 secondes.

A 15 mg/Kg, la pression artérielle est abaissée par TOBACOAK de 3,57 %

car elle passe de 140 mmHg (100 %) à 135 mmHg (96,43 %) et ceci après 5 secondes d'action. Elle est rétablie après 40 secondes.

A 20 mg/Kg, TOBACOAK induit une réduction de la pression artérielle normale de 6mmHg soit de 4,29 % et ceci après 5 secondes d'action. Elle est restaurée 64 secondes après.

A 25 mg/Kg, TOBACOAK diminue la pression artérielle normale de 6,5 mmHg soit de 4,66 % après 4 secondes d'action. Elle est rétablie au bout de 68 secondes.

Sur la **Figure 2** se trouve la variation que subie la pression artérielle normale du lapin sous l'action de doses de TOBACOAK allant de 5 mg/Kg à 25 mg/Kg de poids corporel.

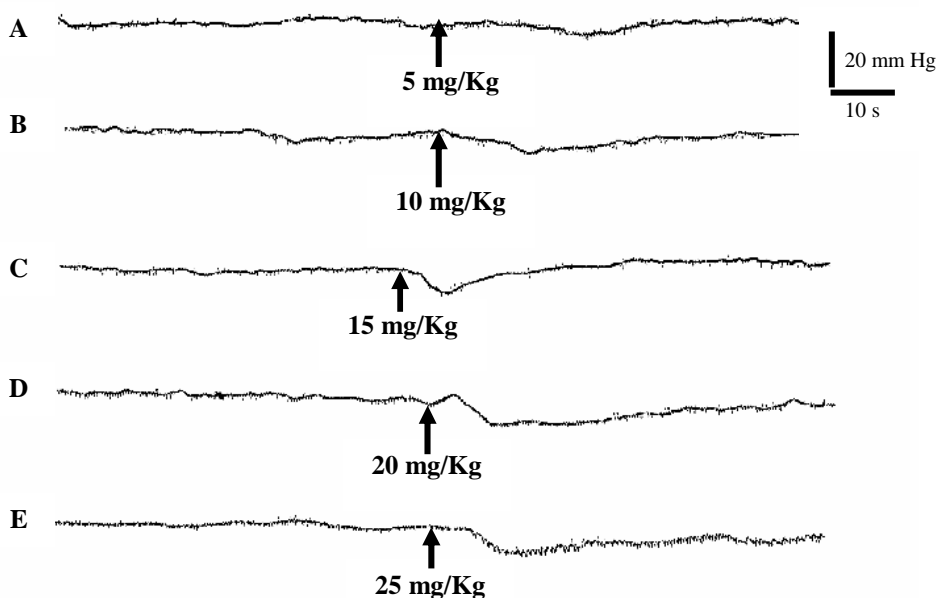


Figure 1 : *Effet de TOBACOAK sur la pression artérielle carotidienne du lapin*

*A à E: Avant la flèche : Enregistrement normal
Après la flèche : Effet de TOBACOAK*

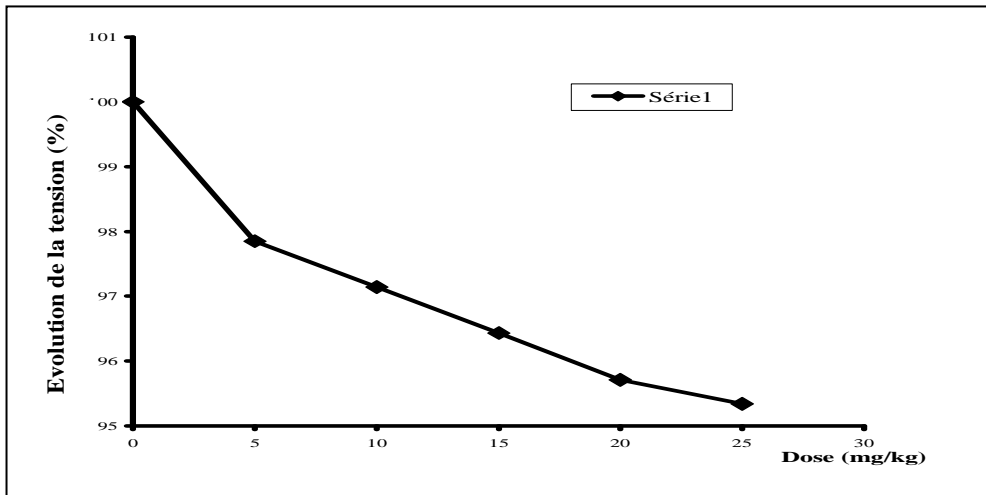


Figure 2 : Evolution de la pression artérielle du lapin en fonction de la dose de TOBACOAK

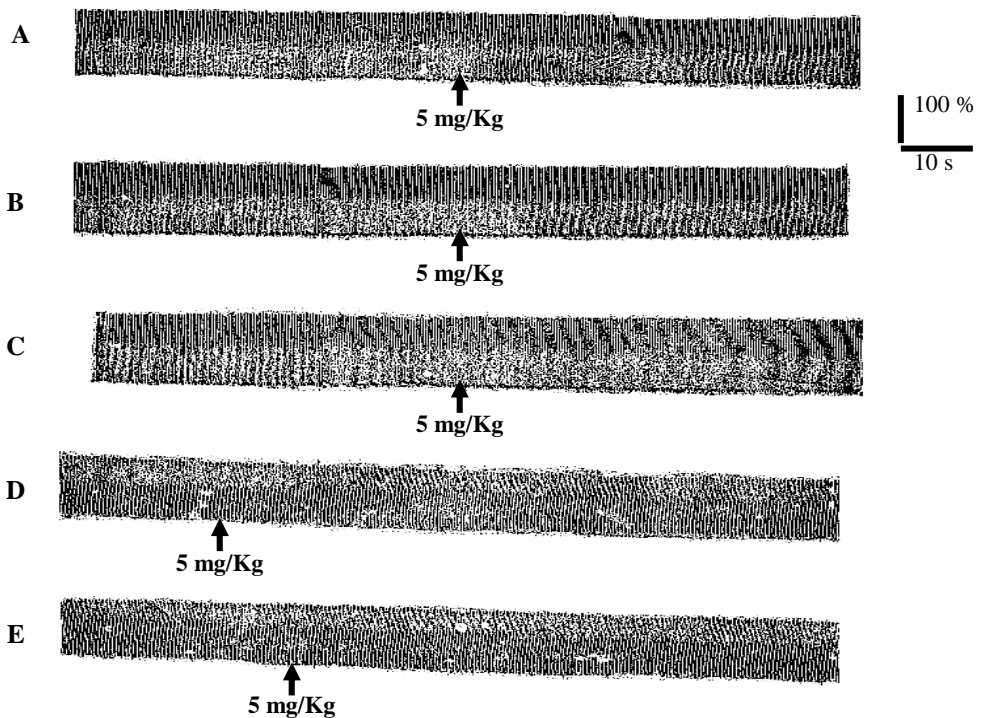


Figure 3 : Effet de TOBACOAK sur les mouvements respiratoires du lapin
 A à E: Avant la flèche : Enregistrement normal
 Après la flèche : Effet de TOBACOAK

Les **Figures 3** et **4** traduisent les actions qu'ont eues les doses de TOBACOAK allant de 5 mg/Kg à 25 mg/Kg de poids corporel sur les mouvements respiratoires du lapin. Ces deux figures révèlent que ces doses n'ont aucune influence notable sur les fréquences et sur les amplitudes des mouvements respiratoires du lapin.

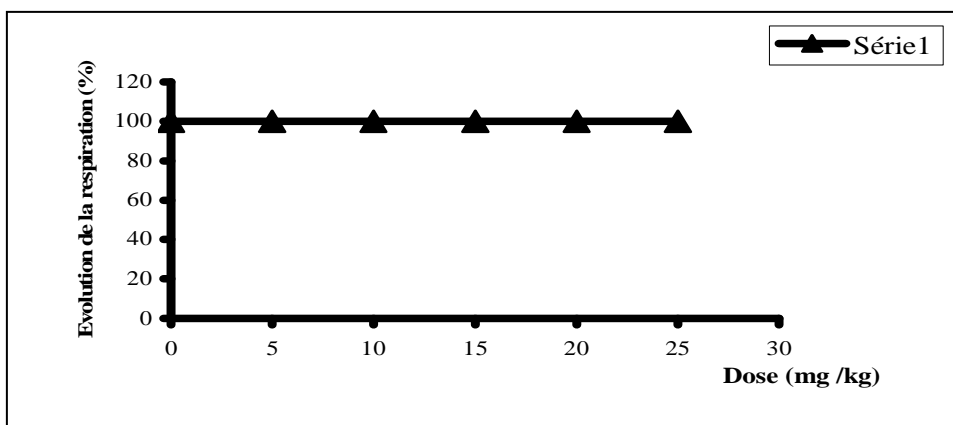


Figure 4 : Evolution de la respiration du lapin en fonction de la dose de TOBACOAK

III-2. Effet dose réponse de TOBACOAK sur l'activité contractile du duodénum

Les **Figures 5 et 6** montrent l'effet dose réponse des concentrations de TOBACOAK allant de 120 à 720 $\mu\text{g/mL}$ sur l'activité contractile du duodénum du lapin.

Ces figures révèlent deux types d'action :

- une action de stimulation de l'activité contractile du duodénum du lapin qui est visible à la plus faible concentration de TOBACOAK (120 $\mu\text{g/mL}$). A cette concentration, nous constatons qu'avant l'action de TOBACOAK, l'amplitude des contractions spontanées est normale (100 %). Alors qu'après son action, elle augmente jusqu'à atteindre son maximum (223,08 %) après 210 secondes de l'action de TOBACOAK.

Ces mêmes phénomènes sont également observés à la concentration de 240 $\mu\text{g/mL}$ de TOBACOAK. Cependant à cette concentration, nous remarquons que le maximum de l'amplitude des contractions spontanées (223,08 %) est atteint seulement après 150 secondes de l'action de TOBACOAK. Elle s'y maintient pendant 60 secondes (de 150 secondes à 210 secondes) pour être ramenée à 207,7 % après 240 secondes de l'action de TOBACOAK.

- une action de stimulation et de relaxation de l'activité contractile du duodénum du lapin qui est déjà perceptible à la concentration de 240 $\mu\text{g/mL}$ de TOBACOAK et accentuée de la concentration de 320 à 720 $\mu\text{g/mL}$ de TOBACOAK.

Les concentrations de 360 à 720 $\mu\text{g/mL}$ de TOBACOAK provoquent de manière générale, dans un premier temps, une brève augmentation des amplitudes des contractions spontanées, puis, une importante relaxation qui est suivie d'une légère augmentation du tonus en fonction des concentrations testées.

En somme, ces contractions spontanées atteignent leur maximum (176,92 % ; 164,29 % et 133,33 %) respectivement pour les concentrations 480 $\mu\text{g/mL}$; 600 $\mu\text{g/mL}$ et 720 $\mu\text{g/mL}$ et ceci après 60 secondes d'action. Elles sont réduites au cours des temps restants. A la concentration de 360 $\mu\text{g/mL}$ de TOBACOAK, le maximum des contractions spontanées est atteint après 120 secondes pour être réduit les temps restants.

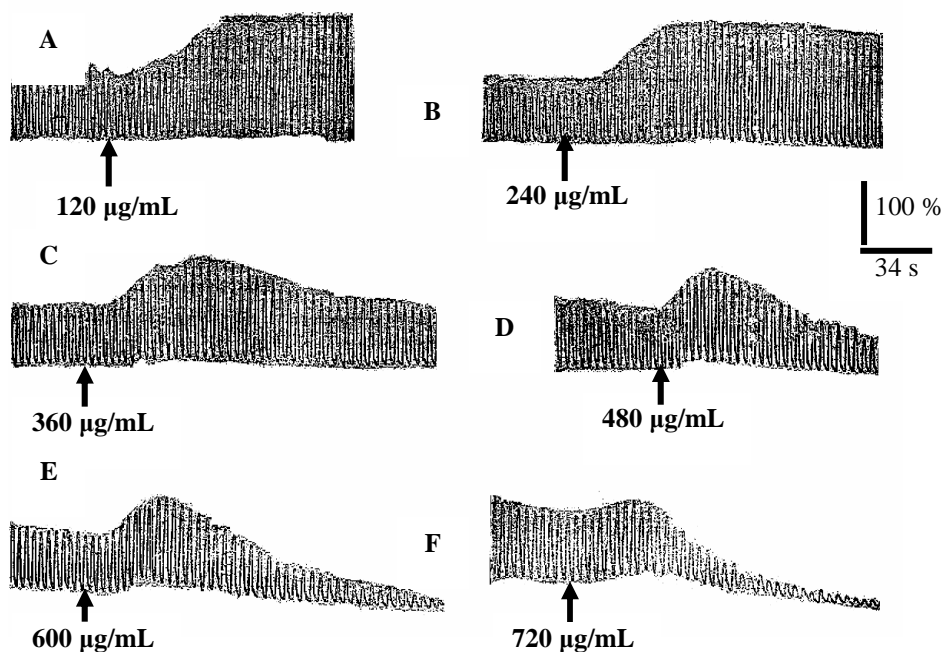


Figure 5 : *Influence dose dépendante de TOBACOAK sur les contractions spontanées du duodénum du lapin*
 A à F: Avant la flèche : Enregistrement normal
 Après la flèche : Effet de TOBACOAK

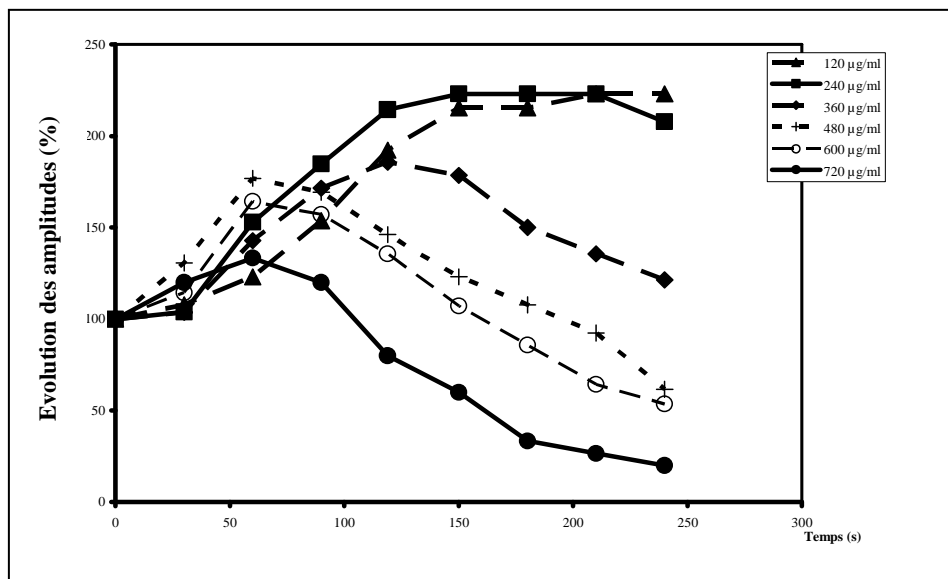


Figure 6 : Evolution des contractions spontanées du duodénum du lapin dans le temps sous l'action de différentes concentrations de TOBACOAK

IV - DISCUSSION

Les résultats montrent que TOBACOAK induit une hypotension dose dépendante qui est comparable à celles de *Caesalpinia bonduc* [7], de *Mareya micrantha* [8] et *Sesamum radiatum* [9]. La pression artérielle se définit comme la pression que le sang exerce sur la paroi des artères qui opposent en retour, une résistance à l'écoulement du sang. Elle est donc tributaire du travail du cœur et de la résistance des vaisseaux [10]. Cette diminution de la pression artérielle carotidienne pourrait être le résultat soit d'une réduction de l'activité contractile cardiaque soit d'une baisse de la résistance vasculaire suite à une vasodilatation soit à la combinaison des deux phénomènes.

L'étude de la pression artérielle s'effectuant sur l'animal entier, on peut également supposer que TOBACOAK agirait par stimulation du centre cardioinhibiteur (noyau moteur dorsal du vague) qui agit sur l'activité cardiaque par l'intermédiaire les fibres nerveuses cardiaques cholinergiques. Ces fibres libèrent de l'acétylcholine qui ralentit l'activité du cœur [11]. Il faut cependant souligner que l'hypotension observée en présence de TOBACOAK est réversible. Cette réversibilité de l'hypotension se caractérise par une augmentation proportionnelle du temps de restauration avec celles des concentrations de TOBACOAK testées. Cela traduit la mise

en jeu par l'organisme du système sympathique dont le neuromédiateur est la noradrénaline [12]. L'effet hypotenseur de TOBACOAK est donc corrigé par l'organisme. Les tests effectués sur la respiration montrent que TOBACOAK n'a aucun effet sur les mouvements respiratoires aux concentrations testées. TOBACOAK n'aurait donc aucune influence sur les centres respiratoires aux doses testées.

L'action de différentes concentrations de TOBACOAK sur l'activité contractile du duodénum du lapin, a révélé qu'aux faibles concentrations de TOBACOAK (120 et 240 $\mu\text{g/mL}$), nous obtenons une myostimulation des contractions duodénales. Cette action est similaire à celle de l'acétylcholine qui est un stimulant de référence des muscles gastro-intestinaux [13], mais, elle est aussi identique à celle de *Mareya micranth* sur le même organe [14].

Aux fortes concentrations (360 ; 480 ; 600 ; 720 $\mu\text{g/mL}$) TOBACOAK induit une myostimulation transitoire suivie d'une myorelaxation des contractions duodénales. Cette myorelaxation est identique celle de BGG extrait de *Morinda morindoïdes* sur l'activité contractile du duodénum du lapin [15]. A ces concentrations, TOBACOAK pourrait contenir deux types de composés, les uns seraient responsables de la myostimulation transitoire des contractions duodénales, tandis que, les autres seraient responsables de la myorelaxation des contractions duodénales.

V - CONCLUSION

TOBACOAK a donc une action hypotensive dose dépendante et réversible sur la pression artérielle carotidienne du lapin. Cependant, il n'a aucune action sur les mouvements respiratoires du lapin.

Sur l'activité contractile du duodénum du lapin, TOBACOAK a une action myostimulante aux faibles concentrations (120 et 240 $\mu\text{g/mL}$), alors qu'il a une action myostimulante transitoire suivie d'une action myorelaxante dose dépendante aux fortes concentrations (360 ; 480 ; 600 ; 720 $\mu\text{g/mL}$). A ces fortes concentrations de TOBACOAK, la myostimulation transitoire et la myorelaxation sont accompagnées d'une légère augmentation du tonus. Les résultats de l'action de TOBACOAK sur l'activité contractile du duodénum du lapin montrent que le matériel végétal utilisé peut contenir deux types de composés actifs. Les uns pourraient être responsables de la myostimulation, alors que les autres pourraient induire la myorelaxation. Les tests à venir s'attacheront à purifier la ou les molécules actives présentes dans TOBACOAK et à les caractériser pour parfaire cette étude de biotolérance sur le tube digestif.

RÉFÉRENCES

- [1] - J. N. D. TREBISSOU, « Action myostimulante de MISCA F2 et son mécanisme biochimique sur le duodénum », Thèse de Doctorat 3^{ème} cycle de Pharmacologie des Substances Naturelles, UFR Biosciences, Université d'Abidjan Cocody, (2001) 119
- [2] - I. RASKIN, M. D RIBNICKY, S KORMARTSKY, N. ILIC and A. POULEV, "Plants and human health in the twenty first century". *Trends in Biotechnology*, 12(20) (2002) 522-531
- [3] - E. J. ADJANOHOOUN et L. AKE ASSI, « Contribution au recensement des plantes médicinales en Côte d'Ivoire », Centre National de floristique de l'Université Nationale de Côte d'Ivoire, Tome 1 (1979) 23-300
- [4] - C. De SOUZA, K. KOUMAGLO, M. GBEASSOR, C. TOUDJI BANDJE, G. N'TSOUKPO, F. GUEDE GUINA, K. T. ANANI, J. B. HUDSON et J. ARNASON, Evaluation des propriétés antimicrobiennes et cytotoxiques de quelques plantes médicinales. Le point sur l'épidémie de SIDA, Université du Bénin, Togo et d'Abidjan Cocody, P. 2, A. 084 (1997) 32
- [5] - C. TOUDJI BANDJE, G N'TSOUKPO, N GERALDO, C. De SOUZA, K. KOUMAGLO et F. GUEDE-GUINA, Evaluation de l'efficacité d'un remède à base de plantes (TOBACOAK) impliqué dans le traitement des infections à VIH, Le point sur l'épidémie de SIDA, Université du Togo, Bénin et d'Abidjan Cocody, P.2, A.088 (1997) 33
- [6] - J. M. MAC EWEN, "The effects on the isolated rabbit heart of vagal stimulation and modification by cocaine hexamethonium and ouabain", *J. Physiol.* (London), 31 (1956) 678-689
- [7] - Y. J. DATTE, A. TRAORE, A. M. OFFOUMOU, M. VANGAH-MANDA, « Effet anti-hypertensif de l'extrait aqueux de *Caesalpinia bonduc* (Caesalpiniaceae) sur la pression artérielle sanguine de cobaye », *Rev. Med. Pharm. Afric.*, 11 (1997) 79-88
- [8] - J. C. ABO, K. J. AKA, E. E. EHILE, F. TRAORE, F. GUEDE-GUINA, « Effets cholinergiques d'un extrait aqueux brut de *Mareya micrantha* (Euphorbiaceae) sur la pression artérielle et l'activité cardiaque », *ABM*, 5 (2000) 11-20
- [9] - B. A. KONAN, Contribution à l'étude du mécanisme d'action de l'extrait aqueux de *sesamum radiatum* schum.et thonn. (pedaliaceae) sur le système cardiovasculaire et les muscles lisses utérin et aortique de mammifères, thèse unique, université de Cocody, Abidjan, (2007) 176 p
- [10] - A. C. GUYTON, Traité de physiologie médicale 5^e édition Doin, (1976) 148-173.

- [11] - A. C. HIGGINS, S. F. VATNER and BRAUNWALD, *Parasympathic control of the heart Pharmacol. Rev.*, 25 (1973) 119-155
- [12] - W. C. BOWMAN and J. M. RAND, Textbook of pharmacology, Second edition , *Blackwell scientific publications*, (1980) 400 pages
- [13] - J. N. D. TREBISSOU, J. D. N'GUESSAN, C. BAHY et F. GUEDE-GUINA, Bases physiologiques de l'activité myostimulante de MISCA F2 (un extrait végétal) sur les contractions sur les contractions duodénales de lapin, *ABM*, 2(7) (2002) 12-18
- [14] - M. DOSSO, Effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Mareya micrantha* (Euphorbiaceae) sur l'activité mécanique intestinale de mammifères, DEA, Université de Cocody, Abidjan, (2000) 30 pages
- [15] - C. BAHY, J. D. N'GUESSAN et F. GUEDE-GUINA, Mise en évidence d'une action myorelaxante et cholinolytique de BITTER-GG (BGG), un antidiarrhéique de source végétale, *ABM*, 1(5) (2000) 11-18