



Effets pharmacologiques de *Passiflora foetida* (Passifloraceae) sur le système cardiovasculaire de rat et de lapin

Bleu Gomé Michel¹, Bakou Niangoran François¹, Kpahé Ziehi Fidel¹, Néné Bi Semi Anthelme², Traoré Flavien².

¹Laboratoire de Biologie et Ecologie Tropicale, UFR Environnement, Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa, BP 150 Daloa, Côte d'Ivoire.

²Laboratoire de Physiologie Animale, UFR Biosciences, Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan, 22 BP 582 Abidjan 22, Côte d'Ivoire.

Auteur de correspondance, Email : bleugomez@yahoo.fr

Original submitted in on 20th July 2020. Published online at www.m.elewa.org/journals/ on 30th November 2020
<https://doi.org/10.35759/JABs.155.1>

RESUME

Objectif : Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets pharmacologiques de *Passiflora foetida* (Passiflore fétide) sur le système cardiovasculaire chez le rat et le lapin en vue de poser les bases scientifiques de son utilisation traditionnelle contre les arythmies cardiaques et l'hypertension.

Méthodologie et résultats : Un extrait aqueux de cette plante (EAPF) a été préparé et testé sur la pression artérielle et l'électrocardiogramme (ECG) de lapin et sur le cœur isolé de rat. Ainsi, aux doses comprises entre 5,88 et 47,03 mg/kg de poids corporel (P.C), EAPF induit une hypotension dose dépendante, qui est partiellement inhibée par l'atropine. En outre, cet extrait provoque des effets chronotrope et inotrope positifs à de faibles concentrations (10^{-8} à 10^{-7} mg/ml) puis des effets chronotrope et inotrope négatifs à de fortes concentrations (10^{-6} à 10^{-4} mg/ml). Enfin, l'étude sur l'ECG a montré que EAPF entraîne une augmentation des intervalles PR et RT et une diminution de l'amplitude des ondes P, QRS, T et de la fréquence cardiaque entre 3,12 et 50 mg/kg de P.C.

Conclusion et application : L'étude des effets pharmacologiques de l'extrait aqueux de *P. foetida* a révélé qu'il contient des substances cholinomimétiques de type muscarinique inhibés par l'atropine. Ces substances seraient à l'origine de l'effet hypotenseur ainsi que de la diminution de l'activité électrique et contractile cardiaque en fonction de la dose. L'extrait contiendrait également des substances β adrénergiques responsables de l'augmentation de l'activité électrique et contractile cardiaque. Les effets de ces substances justifieraient l'usage traditionnel de cette plante contre les arythmies cardiaques et l'hypertension. Aussi, un fractionnement des groupes chimiques contenus dans l'EAPF en vue de l'identification et de l'isolement des substances à l'origine des effets sur le système cardiovasculaire devrait être réalisé.

Mots clés : *Passiflora foetida*, système cardiovasculaire, cholinomimétiques, adrenomimétiques

ABSTRACT

Objective : The aim of this study was to evaluate the pharmacological effects of *Passiflora foetida* (foetid passionflower) on the cardiovascular system of rat and rabbit in order to lay the scientific basis of its traditional use against arrhythmia and hypertension.

Methodology and Results : An aqueous extract of *P. foetida* (EAPF) was prepared and tested on the arterial blood pressure and electrocardiogram (ECG) of a rabbit and on the isolated heart of a rat. Thus, at the doses from 5,88 to 47,03 mg/kg body weight (b.w), EAPF induced dose dependent hypotension which was partially inhibited by atropine. Moreover, this extract caused positive chronotropic and inotropic effects at low concentrations (10^{-8} to 10^{-7} mg/ml) and negative chronotropic and inotropic effects at high concentrations (10^{-6} to 10^{-4} mg/ml). Finally, the ECG study showed that EAPF induced an increase of PR and RT intervals and a decrease of the amplitude of the P, QRS and T waves and heart rate at the doses from 3,12 to 50 mg/kg b.w.

Conclusion and applications : the study of the pharmacological effects of the aqueous extract of *P. foetida* revealed that it contains muscarinic cholinomimetic substances which are inhibited by atropine. These substances are believed to be responsible for the hypotensive effects as well as for the reduction in the cardiac electrical and contractile activity depending on the doses. The extract should also contain β adrenergic substances responsible for increasing the cardiac electrical and contractile activity. The effects of this substances would justify the traditional use of this plant against cardiac arrhythmias and hypertension. Additionally, a fractionation of chemical groups contained in the EAPF in order to identify and isolate the substances causing the effects on the cardiovascular system should be carried out.

Keywords : *Passiflora foetida*, cardiovascular system, cholinomimetic, adrenomimetic.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires constituent de nos jours un problème majeur de santé publique dans le monde. En effet, elles seraient la cause de plus de 30% des décès dans le monde en 2008 (17 millions sur un total de 57 millions de décès) dont plus de 80% proviennent de pays à revenus faibles et intermédiaires (Cappuccio et Miller, 2016). Parmi les facteurs de risque majeurs de ces maladies se trouvent le tabagisme, les antécédents d'hypertension et de diabète, l'obésité, la mauvaise alimentation, le manque d'activité physique, la consommation excessive d'alcool, l'hyperlipidémie et les facteurs psychosociaux (Cappuccio et Miller, 2016 ; Chikafu et Chimbari, 2019 ; Yuyun, et al., 2020). En Afrique, ces facteurs sont le résultat d'une urbanisation galopante, de la modernité, de l'occidentalisation de la vie, du développement socioéconomique et du libre marché (Amegah, 2018). L'hypertension serait la première cause de maladies cardiovasculaires en Afrique subsaharienne ou elle affecte plus de 30% des adultes de plus de 18 ans (Yuyun, et al., 2020). Au cours de la dernière décennie, le poids important de ces affections dans les pays à revenus faibles ou

intermédiaires a conduit les différents états à mettre en place des Programmes Nationaux de Lutte Contre les Maladies Non Transmissibles (Bivigou et al., 2018). En Côte d'Ivoire, le plan stratégique 2015-2019 de prévention et de prise en charge des maladies non transmissibles reconnaît le rôle de la médecine traditionnelle dans la prise en charge des besoins de santé des populations. En effet, à l'instar de nombreux autres pays africains, une majeure partie de la population vit dans des conditions précaires. La proportion de la population vivant en dessous du seuil de pauvreté en Côte d'Ivoire est estimée à environ 44% selon le PNUD (2006). Le coût élevé de la prise en charge des malades dans les hôpitaux modernes publiques ou privés, certaines pesanteurs socio-culturelles et la quasi-absence de couvertures sociales amènent une bonne frange de la population à se tourner vers la médecine traditionnelle. Conscient de ce fait, un programme national de promotion de la médecine traditionnelle a été mis sur pied par l'Etat ivoirien en vue de l'amélioration de la couverture sanitaire par l'utilisation des plantes médicinales. Il vise entre autre la recherche-développement, la production

locale et l'utilisation de médicaments traditionnels améliorés (MSLS, 2014). *Passiflora foetida* est une plante médicinale faisant partie du riche patrimoine floristique dont dispose la Côte d'Ivoire. Elle fait partie des 304 espèces hautement pharmaceutiques sur les 5000 espèces que compte le pays (Adjanooun et Aké-Assi, 1970). Son utilisation traditionnelle pour le traitement de certaines affections cardiovasculaires comme les arythmies et l'hypertension a déjà été rapportée (ACCT, 1989 ; Odugbemi, 2008). En outre, elle est

utilisée comme émétique, emménagogue et contre l'hystérie, la diarrhée, les douleurs intestinales, les maux de gorge, les oreillons, la fièvre et les maladies de la peau (Dhawan et al., 2004 ; Rahman et al., 2011). Ce travail a donc pour objectif d'étudier les effets pharmacologiques de *P. foetida* sur le système cardiovasculaire chez le rat et le lapin en vue de poser les bases scientifiques de son utilisation traditionnelle contre les arythmies cardiaques et l'hypertension.

MATERIEL ET METHODES

Matériel végétal : Le matériel végétal utilisé est constitué de feuilles de *P. foetida*. Ces feuilles ont été récoltées au sud et au Nord de la ville d'Abidjan, précisément dans les communes de Yopougon et Port-Bouet. Un échantillon de la plante a été authentifié par le Docteur N'guessan Koffi, membre du Laboratoire de Botanique et Biologie Végétale de l'UFR (Unité de Formation et de Recherche) Biosciences de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan. Un spécimen est en outre conservé dans l'herbier du Centre National de Floristique sous le numéro 746B.

Matériel animal

Rats : Les rats utilisés (*Rattus norvegicus*, Muridae) sont de souche Wistar et âgés de 5 à 6 mois. Ces rats sont élevés au sein de l'animalerie de l'UFR Biosciences dans des conditions de température stable ($24 \pm 2^\circ\text{C}$) avec une photopériode de 12 heures et une hygrométrie de 50%. Ils ont accès *ad libitum* à l'eau et la nourriture (granulés, 15% de protéine, 5,3% de matière grasse) fournie par Ivograin (Abidjan, Côte d'Ivoire).

Lapins : Les lapins (*Oryctolagus cuniculus*, Leporidae) proviennent d'une ferme d'élevage de Bingerville situé à l'Est d'Abidjan. Avant toute expérimentation, ces animaux sont acclimatés pendant une semaine dans les conditions citées ci-dessus.

Substances pharmacodynamiques et solutions physiologiques

Substances pharmacodynamiques : Ces substances se composent de l'acétylcholine (Ach), un neurotransmetteur des jonctions neuromusculaires et de l'atropine (ATR), un inhibiteur compétitif des récepteurs cholinergiques. Elles sont fournies par SIGMA chemical, Germany.

Solutions physiologiques : Les solutions physiologiques utilisées sont :

La solution de NaCl 9‰ préparée à partir de 9 g de NaCl dissouts dans 1000 ml d'eau distillée.

La solution de Mac Ewen (pH=7,4) composée en mM de : NaCl 122 ; KCl 4,9 ; CaCl₂ 2,52 ; NaPO₄H₂ 1,18 ; NaHCO₃ 15,5 ; MgCl₂ 1,2 et glucose 5,5. Les produits chimiques utilisés pour la préparation de ces solutions sont fournis par SIGMA chemical, Germany.

Autres produits chimiques : Il s'agit de l'héparine (Sanofi, France), un anticoagulant permettant d'éviter la coagulation du sang lors de l'étude de la pression artérielle et de l'éthyle uréthane (SIGMA chemical, Germany), un anesthésique utilisé pour endormir les animaux.

Méthodes d'étude

Préparation de l'extrait aqueux de *P. foetida* : Pour la préparation de cet extrait, les feuilles de cette plante sont séchées à l'ombre à la température ambiante ($30 \pm 2^\circ\text{C}$) puis écrasées de manière à obtenir une poudre. Cinquante (50) grammes de cette poudre sont macérés à l'aide d'un agitateur magnétique (Janke & Kunkel, type RH, IKA-Labortechnik, Germany) dans 1500 ml d'eau distillée pendant 24 heures puis filtré à l'aide du papier Whatman N°1. Le filtrat est séché à l'étuve à 50°C (VENTICELL 55, MMM Medcenter GmbH, Germany) de manière à obtenir un extrait sec, ce qui donne un rendement de 20,23%.

Dispositif expérimental et méthode d'enregistrement de la pression artérielle de lapin : Le dispositif utilisé est le manomètre de Ludwig. Il se compose d'un tube en "U" contenant du mercure, dont l'une des branches est reliée à un stylet inscripteur par une tige flottant sur le mercure. Ce stylet transcrit les variations de la pression artérielle sur un cylindre recouvert d'un papier enduit de noir de fumée et tournant à vitesse constante grâce à un moteur. L'autre branche du tube en "U" remplie de Mac Ewen héparine comporte deux dérivation et est reliée d'une part à une seringue servant à réaliser une surpression permettant la détermination de la pression artérielle initiale du lapin et d'autre part, à un cathéter

servant à intuber la carotide du lapin. Le lapin est anesthésié par injection intrapéritonéale d'éthyle uréthane dosé à 40% à raison de 1 g/kg de P.C. Sa carotide est mise à nu et intubée à l'aide du cathéter (Irié Bi et al., 2016). Les substances tests sont dissoutes dans une solution de NaCl 9‰ puis injectées au lapin par la veine saphène préalablement disséquée.

Dispositif expérimental et méthode d'enregistrement de l'activité mécanique du cœur isolé de rat : Ce dispositif est celui utilisé par Zahui et al. (2016). Il se compose d'un bain-marie thermostaté à l'intérieur duquel baignent des serpentins reliés à des godets contenant différentes solutions de perfusions. Les solutions sont oxygénées grâce à un bulleur d'aquarium. Les serpentins communiquent également avec une canule d'intubation du cœur située à la sortie d'un robinet à voies multiples. Ce robinet permet la sélection de la solution de perfusion arrivant au cœur à une température constante de 37°C. Le rat préalablement anesthésié par injection intrapéritonéale d'éthyle-uréthane dosé à 20% à raison de 1 g/kg de P.C est placé en respiration artificielle. Après une thoracotomie médiane, le cœur de l'animal est bien dégagé. A l'aide de la canule, le cœur est intubé au niveau de la crosse aortique et isolé de la cage thoracique. La canule est ensuite fixée à la sortie du robinet à voies multiples. Le cœur est ainsi perfusé avec le Mac Ewen ou avec les solutions tests. L'apex du cœur est relié par une pince serre fine et un fil à un stylet inscripteur qui transmet les contractions cardiaques sur un cylindre recouvert de papier enduit de noir de fumée, tournant à une vitesse constante grâce à un moteur.

Dispositif expérimental et méthode d'enregistrement de l'ECG de lapin : L'appareil utilisé pour l'enregistrement de l'activité électrique globale du cœur de lapin est la CARDIETTE AUTORULER 12/1, France. Il s'agit d'un électrocardiographe automatique à une piste et douze dérivations. Le lapin anesthésié par

injection intrapéritonéale d'éthyle-uréthane dosé à 40% à raison de 1 g/kg de P.C est fixé à la table de contention. L'aisselle des deux membres antérieures et l'aîne des deux membres postérieurs sont rasées et nettoyées avec de l'alcool. A ces endroits sont fixés quatre électrodes à l'aide de lanières en caoutchouc solidaires de ces électrodes, après les avoir enduits de pâte électrolytique. Les quatre fiches unipolaires du câble patient destinées aux électrodes sont branchées en respectant la relation couleur/position telle qu'indiquée dans la notice de l'appareil. L'électrocardiographe mis en marche, le mode manuel d'enregistrement, la ligne de dérivation DIII et la vitesse d'enregistrement sont sélectionnées. Le lapin étant un petit Mammifère, l'ECG est enregistré à partir de la dérivation bipolaire DIII équivalente à la dérivation langue-anus où l'on obtient des ondes de grandes amplitudes (Tricoche, 1968). Les variations de potentiel recueillies par les électrodes sont amplifiées et transmises à un électroaimant. L'activité électrique cardiaque est inscrite sur un papier thermosensible par une plume située au centre de l'électroaimant dont les mouvements traduisent les variations de tension aux bornes de cet électroaimant.

Traitement des résultats : Les enregistrements effectués sur le papier enfumé sont vernis afin de fixer le noir de fumée, puis scannés avant d'être inversés grâce aux logiciels Photoeditor et Paint de MICROSOFT. Les analyses statistiques des résultats ont été réalisées en utilisant le logiciel STATISTICA version 7.1. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm erreur standard. Les degrés de signification entre lots traités et témoins ont été mesurés par le test (t) de Student. Si $p < 0,05$ la différence entre les valeurs est considérée comme significative et si $p < 0,01$ cette différence est considérée comme hautement significative. Pour la réalisation des graphiques, le logiciel GRAPHPAD PRISM 6 (Software, inc.) a été utilisé.

RESULTATS

Effet dose-réponse d'EAPF sur la pression artérielle de lapin : A des doses comprises entre 5,88 mg/kg de P.C et 47,03 mg/kg de P.C, EAPF induit une hypotension dose-dépendante (Figure 1A). Cette hypotension induite est réversible aux faibles doses variant de 5,88 mg/kg à 11,73 mg/kg de P.C. De 70,08 mmHg de pression normale, la pression artérielle du lapin atteint des valeurs minimum transitoires comprises entre 55,37 mmHg et 49,75 mmHg, ce qui correspond à une diminution de 21,02% ($p < 0,001$) à 29,04% ($p < 0,001$) de la pression artérielle normale du lapin. Par contre, aux fortes doses

comprises entre 23,56 mg/kg et 35,28 mg/kg de P.C, l'hypotension induite est partiellement réversible. La valeur de la pression artérielle passe de 31,37 mmHg à 28,06 mmHg, ce qui correspond à une diminution de 55,26% ($p < 0,001$) à 59,98% ($p < 0,001$). A la dose de 47,03 mg/kg de P.C, dose la plus élevée, cet extrait entraîne une hypotension irréversible. La pression artérielle atteint la valeur minimale de 18,70 mmHg qui correspond à une diminution de 73, 33% ($p < 0,001$) de la pression artérielle normale de l'animal. Les résultats moyens obtenus après plusieurs essais ($n=5$) ont permis

de construire la courbe exprimant la diminution de la pression artérielle en fonction de la dose d'EAPF (Figure 1B). Cette courbe permet de déterminer une dose

efficace cinquante pour cent (DE_{50}) égale à 20,84 mg/kg de P.C.

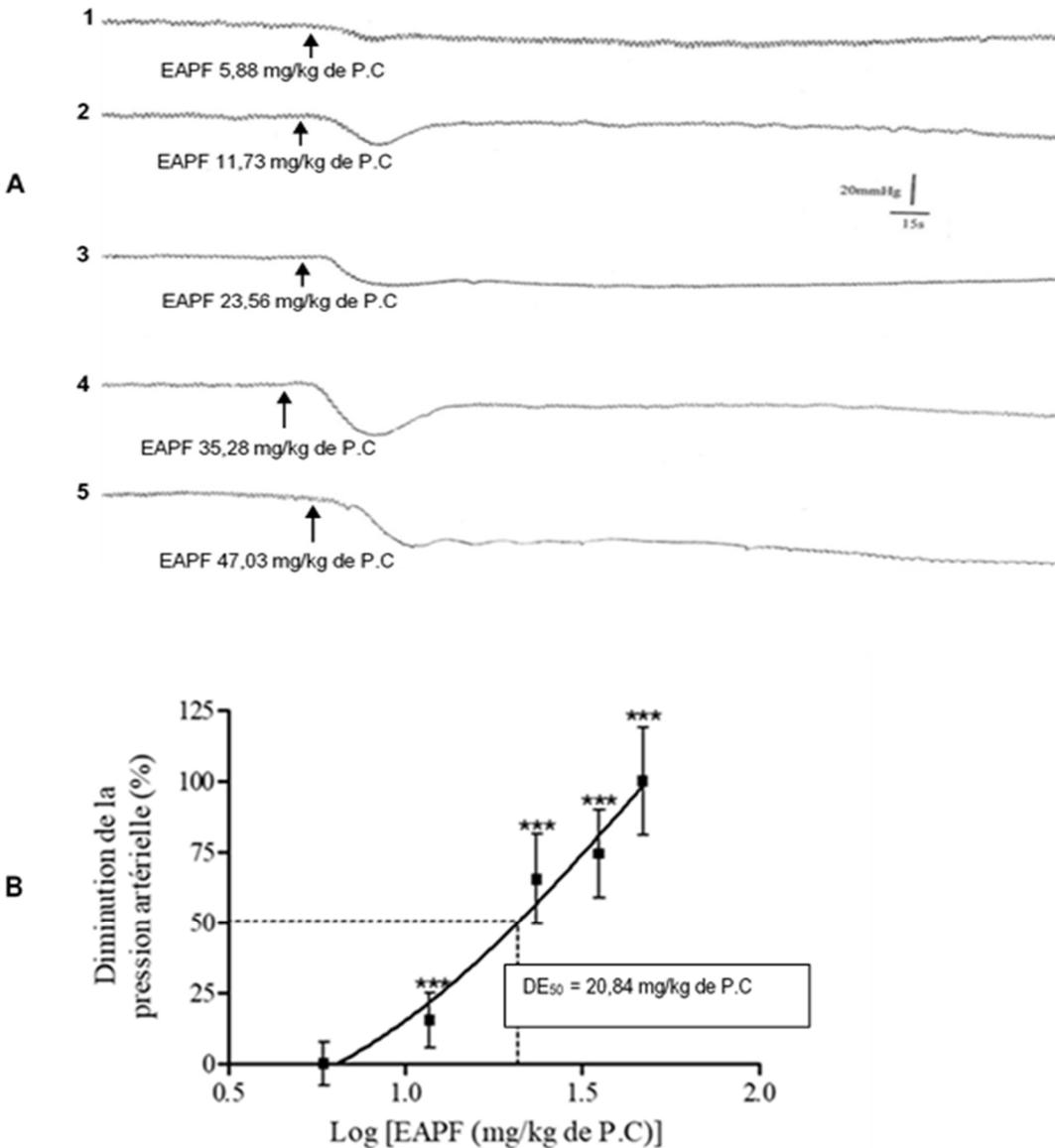


Figure 1: Effet dose-réponse de l'extrait aqueux de *P. foetida* sur la pression artérielle de lapin

A-Effet dose-réponse d'EAPF

Enregistrement normal suivi de l'effet de EAPF à 5,88 mg/kg de P.C(1) ; 11,73 mg/kg de P.C(2) ; 23,56 mg/kg de P.C(3) ; 35,28 mg/kg de P.C(4) et 47,03 mg/kg de P.C(5).

B-Diminution de la pression artérielle en fonction de la dose d'EAPF

Les valeurs expriment des pourcentages de diminution maximum de la pression artérielle par rapport au témoin (moyenne \pm SEM ; n=5 ; ***p<0,001).

EAPF induit une hypotension dose dépendante (DE_{50} = 20,84 mg/kg de P.C).

Effet dose-réponse de l'acétylcholine sur la pression artérielle de lapin : L'effet de l'acétylcholine (Ach) sur la pression artérielle de lapin est représenté à la figure 2A. A des doses variant entre $5,88 \cdot 10^{-7}$ mg/kg de P.C et $2,94 \cdot 10^{-4}$ mg/kg de P.C, l'Ach induit une hypotension dose dépendante, faisant passer la pression artérielle normale du lapin de 72,60 mmHg à 26,24 mmHg. Cette baisse représente une diminution de la pression artérielle de 13,04% ($p < 0,05$) à 63,86% ($p < 0,001$). Cette

hypotension est réversible quel que soit la dose administrée. Les mêmes expériences ont été reprises plusieurs fois ($n=5$) et les résultats moyens obtenus ont permis de construire la courbe de la figure 2B. Cette courbe traduit la diminution de la pression artérielle du lapin en fonction de la dose de l'Ach. Elle a permis de déterminer une dose efficace cinquante pour cent (DE_{50}) de l'Ach égale à $5,8 \cdot 10^{-6}$ mg/kg de P.C.

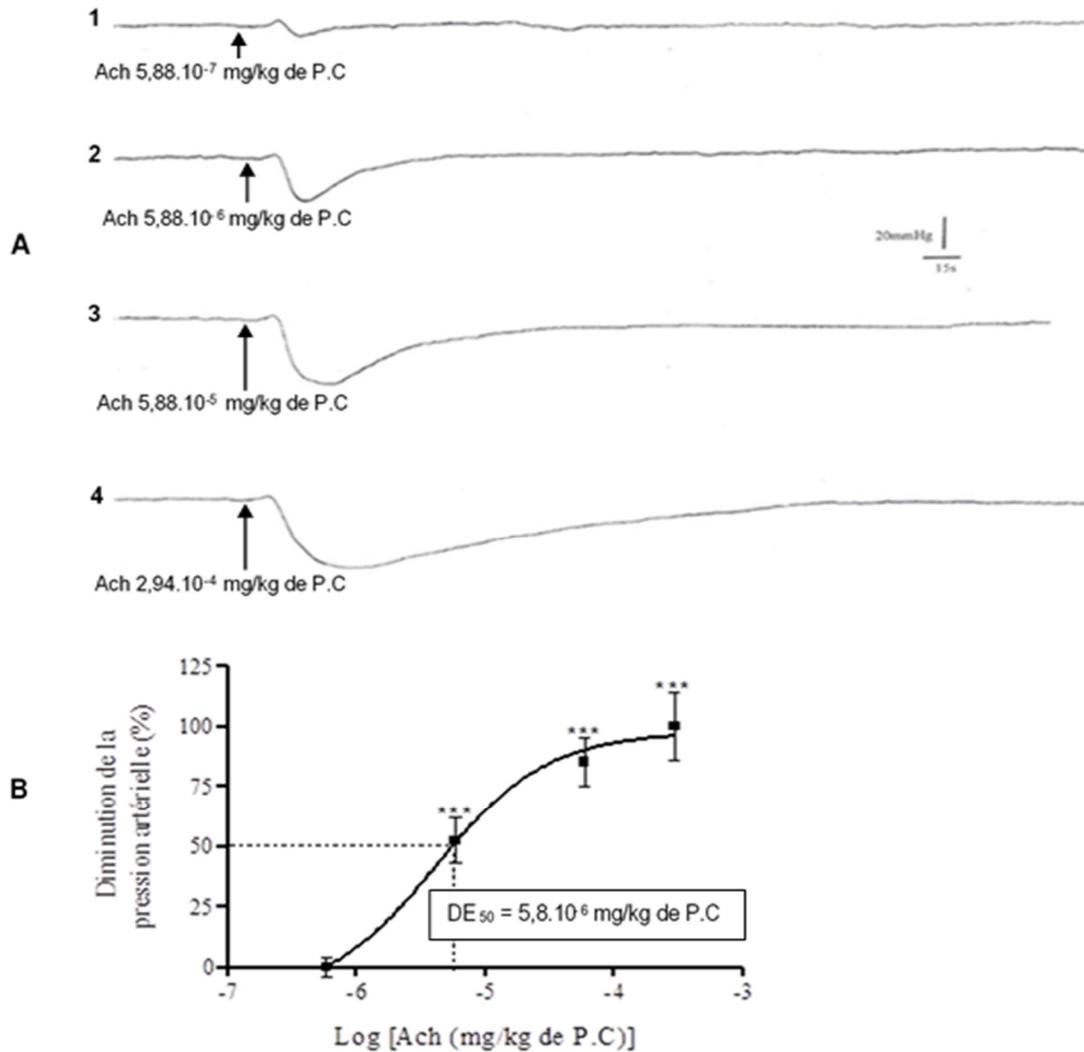


Figure 2: Effet dose-réponse de l'acétylcholine sur la pression artérielle de lapin

A-Effet dose-réponse de l'Ach

Enregistrement normal suivi de l'effet de l'Ach à $5,88 \cdot 10^{-7}$ mg/kg de P.C(1) ; $5,88 \cdot 10^{-6}$ mg/kg de P.C(2) ; $5,88 \cdot 10^{-5}$ mg/kg de P.C(3) et $2,94 \cdot 10^{-4}$ mg/kg de P.C (4).

B-Diminution de la pression artérielle en fonction de la dose de l'Ach

Les valeurs expriment des pourcentages de diminution maximum de la pression artérielle par rapport au témoin (moyenne \pm SEM ; $n=5$; *** $p < 0,001$).

L'Ach entraîne une hypotension dose-dépendante chez le lapin ($DE_{50} = 5,8 \cdot 10^{-6}$ mg/kg de P.C).

Effet de l'acétylcholine sur la pression artérielle de lapin en présence d'atropine : La figure 3 représente l'effet de l'acétylcholine (Ach) sur la pression artérielle de lapin en présence d'atropine (ATR). A des doses comprises entre $5,88.10^{-7}$ mg/kg de P.C et $2,94.10^{-4}$

mg/kg de P.C, l'effet hypotensif de l'Ach chez le lapin est totalement inhibé par l'ATR. En effet, l'injection de l'ATR à la dose de $6,25.10^{-4}$ mg/kg de P.C suivie de celle de l'Ach ne produit aucune diminution de la pression artérielle du lapin quel que soit la dose d'Ach injectée.

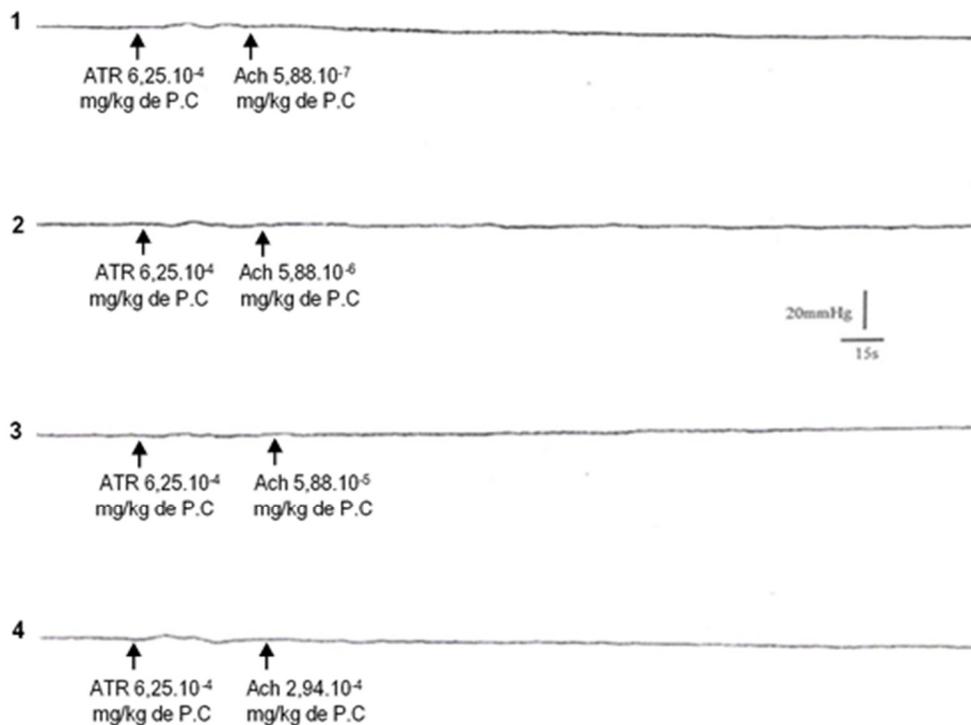


Figure 3: Effet de l'acétylcholine sur la pression artérielle de lapin en présence d'atropine

De 1 à 4: Effet de l'Ach à $5,88.10^{-7}$ mg/kg de P.C(1) ; $5,88.10^{-6}$ mg/kg de P.C(2) ; $5,88.10^{-5}$ mg/kg de P.C(3) et $2,94.10^{-4}$ mg/kg de P.C en présence d'ATR à $6,25.10^{-4}$ mg/kg de P.C.

En présence d'ATR à $6,25.10^{-4}$ mg/kg de P.C, l'effet de l'Ach aux doses comprises entre $5,88.10^{-7}$ mg/kg de P.C et $2,94.10^{-4}$ mg/kg de P.C est totalement inhibé.

Effet de l'extrait aqueux de *P. foetida* sur la pression artérielle de lapin en présence d'atropine : La figure 4 traduit l'effet de l'EAPF sur la pression artérielle de lapin en présence d'ATR. En présence d'ATR à $6,25.10^{-4}$ mg/kg de P.C, EAPF à la dose de 5,88 mg/kg de P.C n'induit aucune hypotension chez le lapin. L'ATR à cette dose inhibe l'hypotension induite par EAPF à 100%. A des doses plus élevées variant de 11,73 mg/kg de P.C à

35,28 mg/kg de P.C, l'hypotension induite par EAPF est réduite par l'ATR à $6,25.10^{-4}$ mg/kg de P.C de 54,51 % à 52,48%. Les différentes expériences ont été répétées plusieurs fois (n=5) et les valeurs moyennes obtenues ont permis de construire les histogrammes de diminution de la pression artérielle du lapin en absence et en présence d'ATR. Ces histogrammes permettent de remarquer que l'ATR réduit de manière importante l'effet hypotenseur de EAPF.

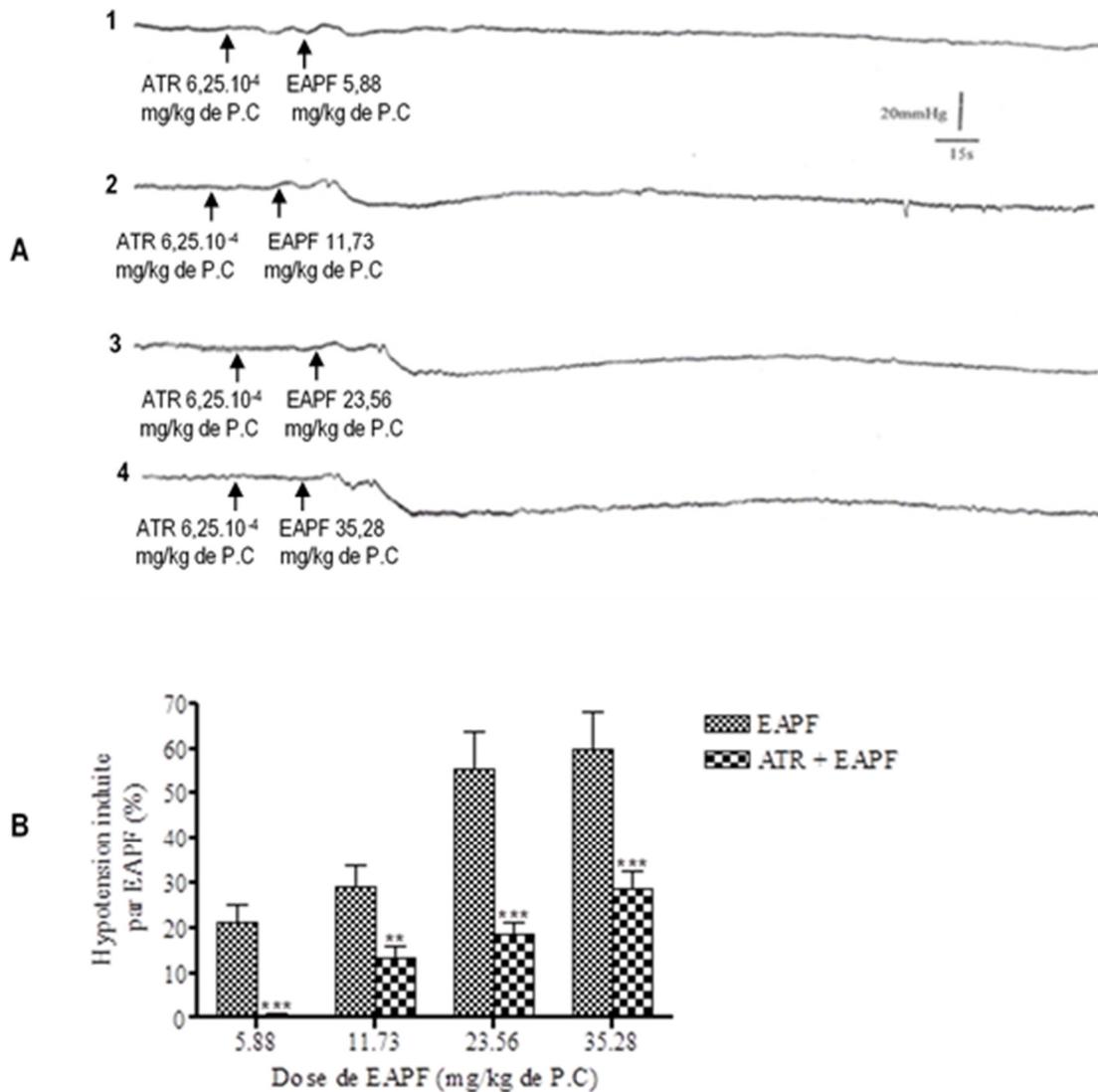


Figure 4: Effet de EAPF sur la pression artérielle de lapin en présence d'atropine

A-Interaction EAPF-ATR

De 1 à 4: Effet de EAPF à 5,88 mg/kg de P.C (1) ; 11,73 mg/kg de P.C (2) ; 23,56 mg/kg de P.C (3) et 35,28(4) mg/kg

de P.C en présence d'ATR à $6,25 \cdot 10^{-4}$ mg/kg de P.C.

B-Histogramme de l'effet de EAPF en absence et en présence d'ATR

Les valeurs expriment des pourcentages de diminution maximum de la pression artérielle par rapport au témoin (Moyenne \pm SEM ; n=5 ; **p<0,01 ; ***p<0,001).

L'ATR à $6,25 \cdot 10^{-4}$ mg/kg de P.C, réduit fortement l'hypotension induite par EAPF.

Effet concentration-réponse de l'extrait aqueux de *P. foetida* sur l'activité contractile du cœur isolé de rat : La figure 5A représente un enregistrement type de l'effet concentration-réponse de EAPF sur l'activité contractile du cœur isolé de rat. A des concentrations

faibles comprises entre 10^{-8} et 10^{-7} mg/ml, EAPF entraîne une augmentation de l'amplitude des contractions du cœur isolé de 12,50% (p<0,01) à 25,62% (p<0,001) (effet inotrope positif) et une augmentation de la fréquence cardiaque de 18,14%

($p < 0,05$) à 6,73% ($p > 0,05$) (effet chronotrope positif). Pour des concentrations plus fortes comprises entre 10^{-6} et 10^{-4} mg/ml, EAPF provoque une réduction de l'amplitude et de la fréquence des contractions du cœur isolé respectivement de 6,25% ($p > 0,05$) à 50% ($p < 0,001$) (effet inotrope négatif) et de 8,81% ($p > 0,05$) à

59,83% ($p < 0,001$) (effet chronotrope négatif). Les résultats moyens obtenus après plusieurs expériences ($n=5$) ont permis de construire les courbes représentant les variations de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques en présence de EAPF (Figure 5B).

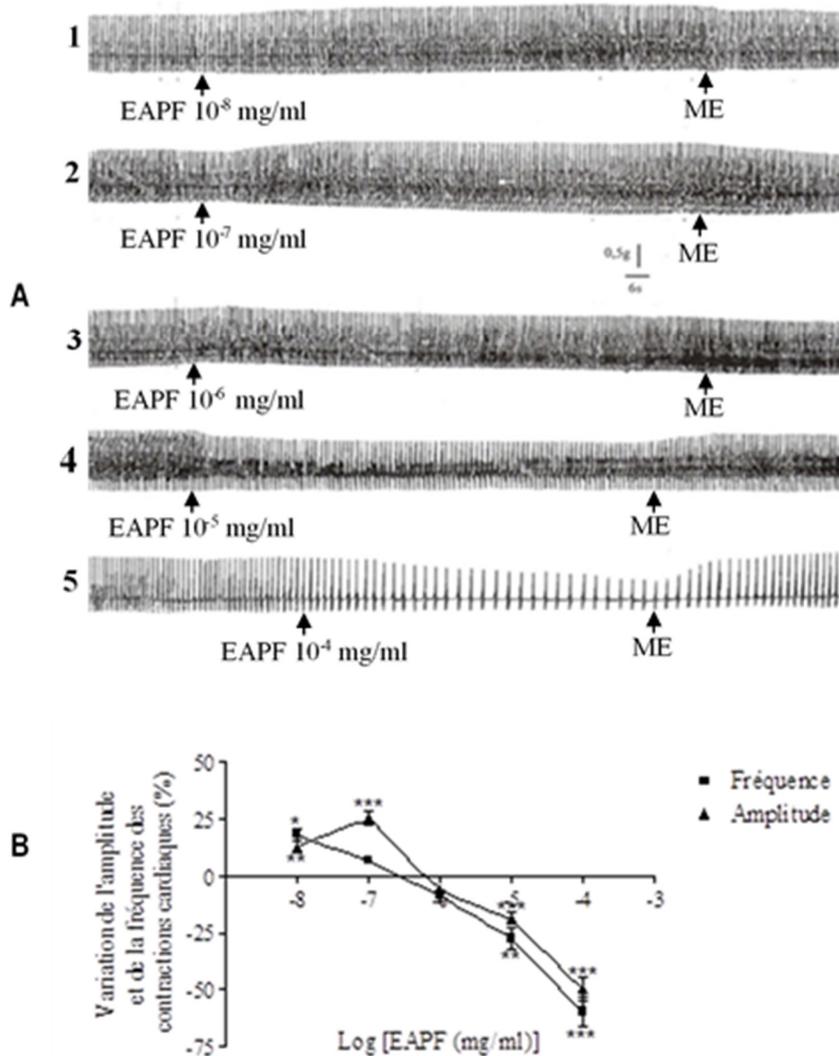


Figure 5: Effet concentration-réponse de EAPF sur l'activité contractile du cœur isolé de rat

A-Effet concentration-réponse de EAPF sur la contraction cardiaque

Enregistrement normal suivi de l'effet de EAPF à 10^{-8} mg/ml(1) ; 10^{-7} mg/ml(2) ; 10^{-6} mg/ml(3) ; 10^{-5} mg/ml(4) et 10^{-4} mg/ml(5).

B-Variation de l'amplitude et de la fréquence cardiaque en fonction de la concentration de EAPF

Les valeurs expriment des pourcentages de variation de l'amplitude et de la fréquence cardiaque (moyenne \pm SEM ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$). EAPF provoque une augmentation suivie d'une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques.

Cette courbe indique que EAPF entre 10^{-8} et 10^{-7} mg/ml induit des effets inotropes et chronotropes positifs ($p < 0,05$). Par contre, entre 10^{-6} et 10^{-4} mg/ml, cet extrait provoque des effets inverses (inotropes et chronotropes négatifs).

Effet dose-réponse de *P. foetida* sur l'électrocardiogramme (ECG) de lapin :
L'enregistrement de la figure 6 traduit l'effet de l'extrait aqueux de *P. foetida* sur l'ECG de lapin aux doses comprises entre 3,12 mg/kg et 50 mg/kg de P.C.

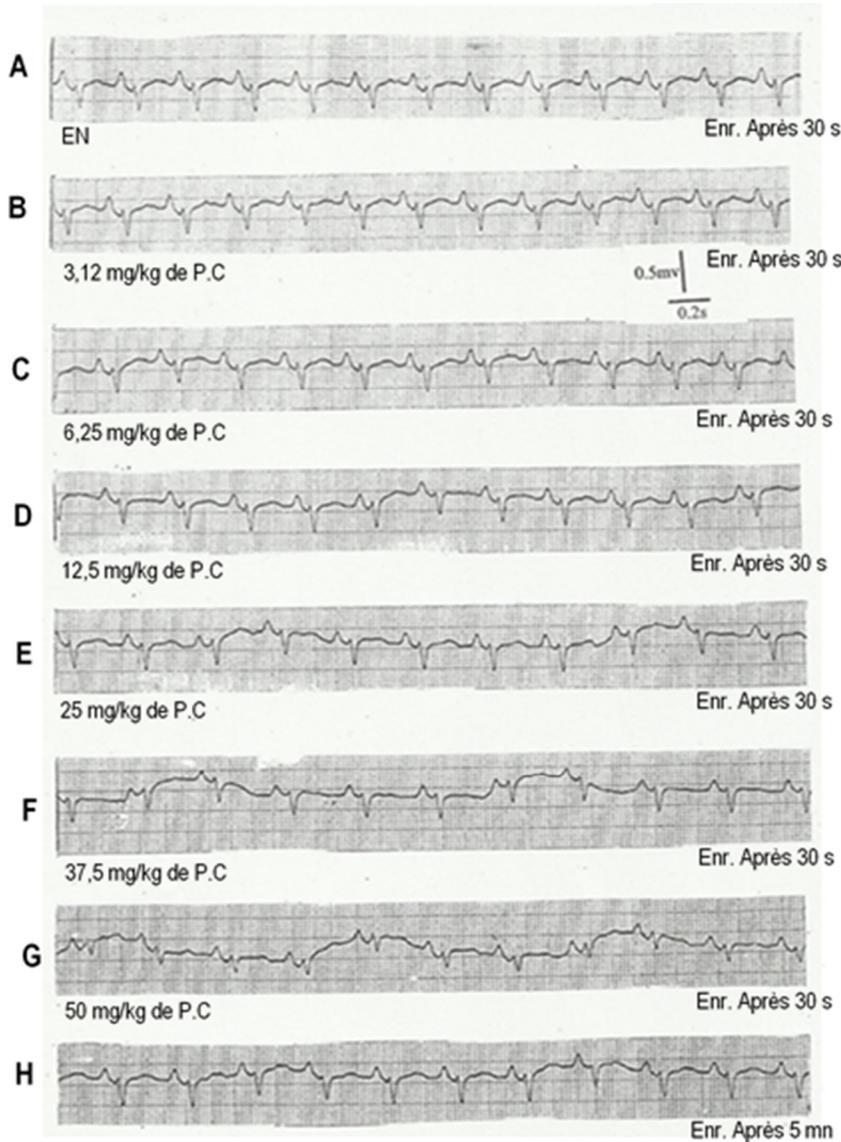


Figure 6 : Effet dose-réponse de EAPF sur l'ECG de lapin

Enregistrement normal (A). Effet de EAPF à 3,12 mg/kg de P.C (B) ; 6,25 mg/kg de P.C (C) ; 12,5 mg/kg de P.C (D) ; 25 mg/kg de P.C (E) ; 37,5 mg/kg de P.C (F) après 30 s et à 50 mg/kg de P.C après 30 s (G) et 5 mn (H).

EAPF induit des variations doses dépendantes des caractéristiques de l'ECG. Les effets observés sont réversibles.

EAPF provoque entre 3,12 mg/kg et 50 mg/kg de P.C une diminution dose dépendante de l'amplitude des ondes P et T ainsi que de la fréquence cardiaque. Dans ce même intervalle de dose, EAPF induit par contre une augmentation de la durée de l'intervalle RT. Quant à l'onde QRS et l'intervalle PR, ils varient selon que les

doses sont faibles ou fortes. En effet, pour des doses faibles comprises entre 3,12 mg/kg et 25 mg/kg de P.C, EAPF induit une augmentation de l'amplitude de l'onde QRS de 0,77% ($p > 0,05$) à 9,35% ($p < 0,001$) et de la durée de l'intervalle PR qui passe de 0,076 s à 0,088 s ($p < 0,001$). Les fortes doses comprises entre 37,5 mg/kg

et 50 mg/kg de P.C provoquent au contraire une diminution de l'amplitude de l'onde QRS de 12,90% ($p < 0,001$) à 38,40% ($p < 0,001$) sans modifier la durée de l'intervalle PR qui reste constant. Cette expérience a été réalisée plusieurs fois ($n=5$). Les résultats moyens

obtenus ont permis de construire les courbes traduisant l'amplitude des ondes P, QRS, et T (Figure 7A), la durée des espaces PR et RT (Figure 7B) puis la fréquence cardiaque (Figure 7C) en fonction de la dose de EAPF.

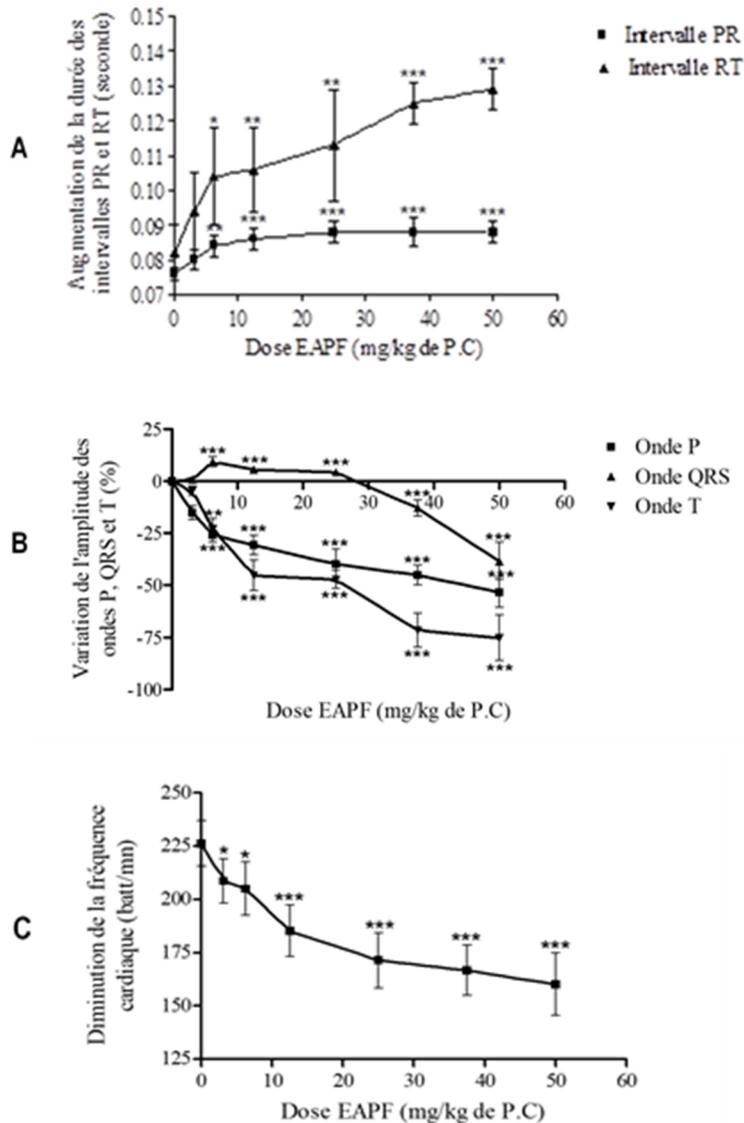


Figure 7: Effet dose-réponse de EAPF sur les caractéristiques de l'ECG de lapin

A-Variation de l'amplitude des ondes P, QRS et T en fonction de la dose de EAPF

B-Augmentation de la durée des intervalles PR et RT en fonction de la dose de EAPF

C-Diminution de la fréquence cardiaque en fonction de la dose de EAPF

Les valeurs expriment des pourcentages de variation maximum des caractéristiques de l'ECG par rapport à l'enregistrement normal (moyenne \pm SEM; $n=5$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

EAPF entraîne une diminution dose dépendante de l'amplitude des ondes P et T ainsi que de la fréquence cardiaque. Par contre, EAPF provoque une augmentation dose dépendante de la durée des intervalles PR et RT puis une augmentation suivie d'une diminution de l'amplitude de l'onde QRS.

DISCUSSION

L'effet de *P. foetida* sur le système cardiovasculaire des Mammifères a été étudié en testant l'extrait aqueux de cette plante sur la pression artérielle de lapin, les contractions du cœur isolé de rat et sur l'ECG de lapin. EAPF aux doses comprises entre 5,88 mg/kg et 47,03 mg/kg de P.C induit chez le lapin une hypotension dose dépendante. Cet effet hypotenseur est semblable à ceux de *Combretum micranthum* (Zahui et al., 2017), *Mimosa invisa* (Irié Bi et al., 2016) et *Trema orientalis* (Etou et al., 2016), des plantes connues pour leurs effets hypotenseurs et antihypertenseurs. Contrairement aux effets hypotenseurs de l'Ach entre 5,88.10⁻⁷ mg/kg et 2,94.10⁻⁴ mg/kg de P.C qui sont totalement inhibés par l'atropine à 6,25.10⁻⁴ mg/kg de P.C (Rang et al., 2003 ; Svoboda et al., 2017), ceux de EAPF aux doses comprises entre 11,73 mg/kg et 47,03 mg/kg de P.C sont partiellement inhibés par cet antagoniste compétitif de l'Ach. Des résultats similaires ont déjà été obtenus par Zahoui et al. (2010) avec l'extrait aqueux de *Zanthoxylum zanthoxyloides* chez le lapin et par Etou et al. (2014) avec l'extrait aqueux de *Lippia multiflora* chez le rat. Ces résultats indiquent que l'extrait aqueux de *P. foetida* contient plusieurs types de principes actifs :

- des substances cholinomimétiques de type muscarinique,
- des substances non cholinomimétiques.

Le mécanisme d'action de l'Ach sur la pression artérielle est connu. Il entraîne une vasodilatation artériolaire consécutive à la libération par l'endothélium de monoxyde d'azote (NO) qui entraîne l'activation de la guanylcyclase et l'inhibition des canaux calciques lents de type L, ce qui conduit au relâchement des cellules musculaires lisses (Nigel et Van, 1996 ; Brodde et al., 2001 ; Grześk et al., 2014). Cette vasodilatation endothélium dépendante se fait par l'intermédiaire des récepteurs cholinergiques muscariniques M₃ (Lamping et al., 2004 ; Branislava, 2016). Il s'en suit une diminution de la pression artérielle provoquée par vasodilatation et une diminution des contractions cardiaques (Gupta et al., 2005). Les substances cholinomimétiques de cet extrait pourraient agir comme l'Ach, une substance chimique de référence. L'étude phytochimique de EAPF a révélé la présence d'alcaloïdes et de flavonoïdes (Bleu et al. 2012), deux groupes de composés chimiques qui ont des effets vasorelaxants NO dépendants, hypotensifs et antihypertensifs (Kimura et al., 2000 ; Jouad et al., 2001 ; Hodgson et Croft, 2006). Ces

résultats suggèrent que les substances cholinomimétiques présents dans cet extrait pourraient être des alcaloïdes et/ou des flavonoïdes. Aux faibles doses comprises entre 10⁻⁸ mg/ml et 10⁻⁷ mg/ml, EAPF entraîne des effets inotropes et chronotropes positifs sur le cœur isolé de rat. Par contre, aux fortes doses allant de 10⁻⁶ mg/ml à 10⁻⁴ mg/ml, le même extrait provoque des effets inotropes et chronotropes négatifs. Ces mêmes effets ont été obtenus avec l'extrait aqueux de *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Zahoui et al., 2016). Ces effets opposés s'observent également lorsqu'on étudie les effets de EAPF sur l'ECG de lapin. Aux doses variant entre 3,12 mg/kg et 50 mg/kg de P.C, EAPF induit une diminution de l'amplitude des ondes P, QRS et T, une augmentation de la durée des intervalles PR et RT et une diminution de la fréquence de l'ECG. La diminution de l'amplitude des ondes P, et QRS (fortes doses), de la fréquence cardiaque et l'augmentation de la durée de l'intervalle PR traduisent une diminution de l'activité électrique et de la conduction cardiaque, des effets induits par les substances cholinomimétiques. Ces effets pourraient également être provoqués par des anticalciques. En effet, les anticalciques bloquent les canaux calciques voltage-dépendant de type L au niveau des vaisseaux et du cœur, empêchant ainsi la libération du calcium intracellulaire nécessaire à la contraction (Kenny, 1995 ; Godfraind, 2017). Par contre, la diminution de l'amplitude de l'onde T et l'augmentation de l'onde QRS (faibles doses) traduisent l'augmentation de l'activité électrique cardiaque. Ces effets pourraient être dus à des substances adrenomimétiques. L'ADR en se fixant sur ses récepteurs β au niveau du cœur (Ihl-Vahl et al., 1996 ; Engelhardt et al., 1996 ; Kaumann et Molenaar, 1997) active l'adénylcyclase et augmente l'AMPc qui à son tour active une protéine kinase (PKA). La PKA phosphoryle les canaux calciques voltage dépendant de type L, ce qui entraîne un influx calcique à l'intérieur des cellules myocardiques et une libération du Ca²⁺ du réticulum sarcoplasmique. Il s'en suit une augmentation des contractions cardiaques (Browen et Knights, 2010 ; Lympelopoulos et al., 2013). Ces substances pourraient agir selon le même mécanisme que l'adrénaline, une autre molécule de référence. Ces effets pharmacologiques de *P. foetida* sur le cœur pourraient expliquer l'usage traditionnel de cette plante contre les arythmies cardiaques et l'hypertension.

CONCLUSION

L'étude des effets pharmacologiques de l'extrait aqueux de *P. foetida* chez les Mammifères a révélé que cette plante contient des substances cholinomimétiques de type muscarinique inhibés par l'atropine. Ces substances seraient à l'origine de l'effet hypotenseur ainsi que de la diminution de l'activité électrique et contractile cardiaque observée en fonction des concentrations de l'extrait de cette plante. Cet extrait contiendrait également des substances adrénérgiques de type β responsables de l'augmentation de l'activité électrique et contractile cardiaque observée sur l'ECG de lapin et le cœur isolé de rat en fonction des concentrations administrées. Les effets de *P. foetida* sur le système cardiovasculaire pourraient être liés aux

alcaloïdes et aux flavonoïdes présents dans l'extrait aqueux de cette plante. Ces effets sont parfaitement compatibles avec l'usage traditionnel de cette espèce végétale contre les arythmies cardiaques et l'hypertension. Aussi, un fractionnement des différents groupes chimiques contenus dans l'EAPF en vue de l'identification et de l'isolement des substances à l'origine des différents effets sur le système cardiovasculaire devrait être réalisé. Les molécules isolées de cet extrait pourraient être testées et utilisées comme anti-arythmiques et antihypertenseurs chez des patients. Celles-ci représenteraient une alternative sérieuse aux molécules synthétiques connus pour leur coût élevé et leurs effets secondaires parfois délétères.

REMERCIEMENTS

Nos sincères remerciements vont à l'endroit du Laboratoire de Physiologie Animale de l'Université Félix Houphouët Boigny et de ses techniciens qui nous ont

permis de réaliser nos travaux. Nous exprimons aussi toute notre reconnaissance au Docteur N'Guessan Koffi et au Centre National de Floristique.

REFERENCES

- Amegah KA, 2018. Tackling the Growing Burden of Cardiovascular Diseases in Sub-Saharan Africa. *Circulation* 138(22) : 2449-2451.
- Bivigou AE, Allognon CM, Ndoume F, Mipinda BJ, Nzengue EE, 2018. Létalité de l'insuffisance cardiaque au Centre Hospitalier Universitaire de Libreville (CHUL) et facteurs associés. *Pan Afr. Med. J.*, 31(27).
- Bleu GM, Kouakou K, Zahoui OS, Touré A, Traoré F, 2012. Oral acute toxicity and estrogenic effects of the extracts of *Passiflora foetida* Linn. (Passifloraceae) leaves in female Wistar albino rats. *Annals of Biological Research*, 2012, 3(9): 4609-4616.
- Branislava M, 2016. The role of autonomic control in cardiovascular system: summary of basic principles. *Medical Youth* 67(1) : 14-18.
- Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T, (2001). Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res. Cardiol.*, 96: 528-538.
- Cappuccio FP. et Miller MA, 2016. Cardiovascular disease and hypertension in sub-Saharan Africa: burden, risk and interventions. *Intern. Emerg. Med.* 11: 299-305.
- Chicafu H. and Chimbari J, 2019. Cardiovascular Disease Healthcare Utilization in Sub-Saharan Africa: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16(3) :419.
- Etou OAW, Elion IRDG, Nkounkou LC, Hibandza NJD, Bonazaba MLJC, Ouamba JM, Abena AA, 2016. Effets des extraits polaires des feuilles de *Trema orientalis* (Linn.) Blume (Ulmaceae) sur la pression artérielle moyenne chez le rat. *Revue CAMES – Série Pharm. Méd. Trad. Afr.*18(1) : 8-15.
- Etou OAW, Elion IRDG, Nzonzi J, Nsonde NGF, Dimo T, Ouamba JM, Abena AA, 2014. Effets de l'extrait aqueux de *Lippia multiflora* Moldenke (Verbenaceae) sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les ondes de l'électrocardiogramme chez le rat normotendu. *Revue CAMES – Série Pharm. Méd. Trad. Afr.*17(1) : 1-9.
- Godfraind T, 2017. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front. pharmacol.* 8 : 286.
- Grześk E, Stolarek W, Wiciński M, Szadujkis-Szadurska K, Malinowski B, Tejza B, Kołtan S, Gołębiewska M, Kołtan A, Grześk G, 2014. Effect of acetylcholine on vascular smooth muscle contraction induced by phenylephrine, angiotensin II and mastoparan-7. *Folia Medica Copernicana* 2(3): 98-101.
- Gupta S, Westfall TC, Lechner AJ, Knuepfer MM, 2005. Teaching principle of cardiovascular function in

- a medical student laboratory. *Adv. Physiol. Educ.*, 29: 118-127.
- Hodgson JM et Croft KD, 2006. Dietary flavonoids: effects on endothelial function and blood pressure: a brief review. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 33: 838-841.
- Irie Bi JS, Abo KJC, Mea A, Kahou Bi GP, 2016. Evaluation of the hypotensive and antihypertensive properties of an aqueous extract of *Mimosa invisa* mart ex. colla (Fabaceae) in rabbit. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* 6(9) : 6551-6558.
- Jouad H, Lacaille-Dubois MA, Lyoussi B, Eddouks M, 2001. Effects of flavonoids extracted from *Spergularia purpurea* Pers. on arterial blood pressure and renal function in normal and hypertensive rats. *J. Ethnopharmacol.*, 76(2): 159-163.
- Kaumann AJ. et Molenaar P, 1997. Modulation of human cardiac function through β -adrenoceptor populations. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 355: 667-681.
- Kenny J, 1995. Calcium channel blocking agents and the heart. *Br. Med. J.* 291(6503): 1150-1152.
- Kimura I, Islam A, Honda R, Nojima H, Tezuka Y, Zhao W, 2000. Blood pressure lowering, positive chronotropy and inotropy by veratrum alkaloids germidine and germerine but negative chronotropy by veratridine in mice. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2(2): 133-144.
- Lamping KG, Wess J, Cui Y, Nuno DW, Faraci FM, 2004. Muscarinic (M) receptor in coronary circulation: gene targeted mice define the role of M_2 and M_3 receptor in response to acetylcholine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24: 1253-1258.
- Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ, 2013. The Adrenergic Nervous System in Heart Failure: Pathophysiology and Therapy. *Circ. Res.*, 113(6): 739-753.
- MSLS, 2014. Politique nationale de promotion de la médecine traditionnelle. Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida (MSLS) – Programme national de promotion de la médecine traditionnelle ; Côte d'Ivoire, 35 pp.
- Nigel BDM. et Vane JFRS, 1996. Nitric oxide and hypertension. *Circulation*, 94: 1197-1198.
- Odugbemi T, 2008. A textbook of medicinal plants from Nigeria. University of Lagos Press, University of Lagos, Akoka, Yaba-Lagos, Nigeria, 629 pp.
- PNUD (2006). Rapport mondial sur le développement humain. Au-delà de la pénurie : pouvoir, pauvreté et crise mondiale de l'eau. Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD), Economica, Paris, France, 422 pp.
- Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et More P.K. (2003). *Pharmacology*. 5th ed., Churchill, Livingston, Toronto, 797 pp.
- Svoboda J, Popelikova A, Stuchlik A, 2017. Drugs Interfering with Muscarinic Acetylcholine Receptors and Their Effects on Place Navigation. *Front. Psychiatry* 8 : 1-11.
- Tricoche R, 1968. Electrophysiologie cardiaque comparée dans la série animale. In: "Ecologie". Tome I, Fascicule, vol. 2, pp. 257-328.
- Yuyun FM, Sliwa K, Kengne PA, Mocumbi OA, Bukhman G, 2020. Cardiovascular Diseases in Sub-Saharan Africa Compared to High-Income Countries: An Epidemiological Perspective. *Global Heart* 15(1): 15.
- Zahoui OS, Soro TY, Yao KM, Nene-Bi SA, Traoré F, 2017. Effet hypotenseur d'un extrait aqueux de *Combretum micranthum* G. Don (Combretaceae). *Phytothérapie* 15 : 138-146 (2017).
- Zahoui OS, Zirihi GN, Soro TY, Traore F, 2010. Effet hypotenseur d'un extrait aqueux de *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) Waterman (Rutaceae). *Phytothérapie* 8 : 359-369.
- Zahoui Ouga Stanislas, Bleu Gome Michel, Soro Tianga Yaya, Traore Flavien, 2016. Étude des effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) waterman, 1981 (Rutaceae) sur le cœur isolé de rat et l'aorte isolée de cobaye. *J. Appl. Biosci.* 99: 9354-9362.