

AUTHENTIFICATION DE L'UTILISATION EMPIRIQUE DE *Ludwigia octovalvis* (ONAGRACEAE) DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

K. Ratvonarindra¹, C. A. Rasolohery², F. Randimbivololona³, P. Randrianavony³

¹Institut Supérieur de Technologie d'Ambositra ; Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo ; Laboratoire Plante Santé, Fianarantsoa

²Laboratoire Plante Santé, Fianarantsoa

³Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo

Correspondant : kantorindra@yahoo.fr

Résumé

L'objectif de ce travail a été d'étudier l'action de l'extrait hydroalcoolique de la partie aérienne de *Ludwigia octovalvis* sur l'hypertension artérielle. Des tests *in vivo* ont été effectués pour étudier son activité hypotensive, et pour élucider son mécanisme d'action son effet sur la diurèse et les vaisseaux a été évalué.

La pression artérielle a été provoquée par un régime hypersodé chez le rat pendant 21 jours. À la fin de ce régime, elle passe de $113,2 \pm 1,2/76,3 \pm 1$ mm Hg à $200,1 \pm 1,5/155 \pm 1$ mm Hg. En arrêtant ce régime, la pression artérielle des rats témoins diminue à $118 \pm 2,5 / 79,16 \pm 2$ mm Hg au bout de 24 jours, contre $116,16 \pm 2 / 78,8 \pm 1,6$ mm Hg, $113,5 \pm 1 / 77 \pm 2$ mm Hg et $112,2 \pm 1,3 / 77,5 \pm 1,3$ mm Hg au 19^{ème}, au 15^{ème} et au 9^{ème} jour chez les rats traités avec l'extrait, administré par voie orale, aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg ($P < 0,05$). L'extrait de *Ludwigia octovalvis* ne possède aucune activité diurétique. Par contre, il dilate l'aorte contractée par la noradrénaline à la concentration de 10^{-3} M, avec une CE_{50} égale à $1,18 \pm 0,02$ mg/ml. D'après ces résultats, l'extrait hydroalcoolique de *Ludwigia Octovalvis* possède une action antihypertensive par son action vasodilatatrice. Les terpénoïdes, les acides phénoliques et les flavonoïdes dans l'extrait pourraient être responsables de cette activité.

Mots clés : Antihypertension, vasodilatateur, *Ludwigia octovalvis*, régime hypersodé, aorte isolée.

I- Introduction

L'hypertension artérielle est caractérisée par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg (O.M.S., 2013). Elle résulte d'une augmentation du débit cardiaque ou de la résistance périphérique, ou les deux à la fois (O.M.S., 2013). C'est une maladie qui touche non seulement les pays développés mais également ceux en voie de développement (Van De Vijver *et al.*, 2013). En 2011, elle a été à l'origine de 7 à 8 millions de décès dans le monde (Blacher *et al.*, 2013). En 2009, environ 28 % des Malgaches ont souffert d'hypertension artérielle (Rabarijaona *et al.*, 2009). Une étude réalisée dans le district de Moramanga en 2013, chez des individus âgés de 15 ans et plus, révélait que la population en milieu rurale n'est pas épargnée, avec une prévalence de 29,7% dans le milieu urbain et 27,2% dans le milieu rural (Ratovoson *et al.*, 2014). Avec les pathologies cardiovasculaires et rénales causées par l'hypertension artérielle, elle constitue un véritable problème de santé publique (Ghosh *et al.*, 2006). Selon l'OMS, la projection de mortalité due aux maladies cardiovasculaires en 2030 serait de 23,7 %, contre 17,5 % en 2008 (Mao *et al.*, 2015).

La prise en charge de l'hypertension artérielle est basée sur les diurétiques qui diminuent la volémie, les bêtabloquants qui diminuent la fréquence cardiaque et les vasodilatateurs comme les antagonistes de l'angiotensine II, ou les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les alpha-bloquants, ou les inhibiteurs des canaux calciques (Cloutier *et al.*, 2013). Malgré la disponibilité de ces produits antihypertenseurs sur le marché, de nombreuses plantes sont aussi utilisées dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Par exemple, à Madagascar, les gens utilisent le décocté de feuilles de *Lantana camara* Linn. (Radriaka) (VERBENACEES), ou de *Lygodium lanceolatum* Desv. (Karakaratoloha) (CELASTRACEE), ou encore de *Cajanus indicus* (Ambarivaty) (FABACEAE), de *Mystroxydon aethiopicum* (Fanazava) (CELASTRACEE), ou de la partie aérienne de *Bidens pilosa*. (Tsiapolitra) (ASTERACEAE), pour traiter les symptômes de l'hypertension (Debray *et al.*, 1971).

Lors des enquêtes ethnobotaniques effectuées dans la région Amoron'i Mania, le décocté de la partie aérienne de *Ludwigia octovalvis* (ONAGRACEAE) est utilisée empiriquement pour soulager les maux de tête avec de vertige. En analysant ces symptômes, et compte tenu de sa composition chimique, une hypothèse a été émise : cette plante pourrait avoir une action anti hypertensive. En 2005, Yan et Yang ont rapporté que cette plante renferme des terpénoïdes, des stéroïdes, des acides phénoliques, des flavonoïdes, des stérols, des tanins et des saponines. D'après la littérature les terpénoïdes et les composés phénoliques possèdent une activité antihypertensive (Marcio *et al.*, 2011). Pour vérifier l'hypothèse, l'action anti hypertensive de cette plante a été évaluée *in vivo* chez le rat rendu hypertendu expérimentalement, puis son action sur la diurèse et sur les vaisseaux a été étudiée afin d'élucider son mécanisme d'action.

II- Matériels et méthodes

1. Préparation de l'extrait

Des tiges feuillées de *Ludwigia octovalvis* récoltées dans la région Amoron'i Mania ont été séchées à l'ombre, à la température ambiante, pendant 2 mois, puis, broyées. La poudre obtenue a été macérée dans un mélange éthanol-eau (80 : 20), pendant 72 h, à la température ambiante. Le macérât a ensuite été filtré sur un papier filtre Wattman® n°2, et le filtrat a été évaporé à sec sous vide à la température de 80°C.

2. Animaux d'expérimentation

Des rats Wistar pesant entre 200 et 250 g, âgés de 8 semaines, ont été utilisés pour évaluer l'action de l'extrait hydroalcoolique de *Ludwigia octovalvis* sur l'hypertension artérielle. Des cochons d'Inde, tricolores mâles et femelles, pesant entre 350 et 450 g ont été utilisés pour étudier l'effet de l'extrait sur les vaisseaux et la diurèse.

Ces animaux ont été élevés à l'animalerie du Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie (LPGPC), à la Faculté des Sciences de l'Université d'Antananarivo, à la température ambiante avec une alternance de lumière et d'obscurité de 12 h / 12h. Les rats ont été nourris avec de la provende LFL 14/20, tandis que les cochons d'Inde ont été nourris avec des feuilles fraîches de graminées, et ils ont eu un accès libre à de l'eau.

Les rats ont été rendus hypertendus en leur donnant de la provende enrichie en NaCl (92 : 8) pendant 21 jours, avec un accès libre à de l'eau (Dahl *et al*, 1961). Avant de commencer le test, ils ont été entraînés à la mesure de la pression artérielle au niveau de leur queue à l'aide d'un sphygmomanomètre, dans un endroit calme. Puis, tous les jours, à la même heure, avant et pendant le régime hypersodé, la pression artérielle des rats a été mesurée (Abubakar *et al.*, 2015)

3. Étude de l'action de l'extrait sur l'hypertension artérielle

À partir du 22^{ème} jour, le régime hypersodé a été arrêté et ils ont été répartis en 4 lots de 6 rats : 1 lot témoin et 3 lots traités avec l'extrait. Ils ont été mis à jeun pendant 18 heures avant les tests.

Tous les matins à jeun, à la même heure, la pression artérielle de ces animaux a été mesurée. Ensuite, les animaux du lot témoin ont reçu 10 ml/kg d'eau distillée et ceux des 3 autres lots ont reçu l'extrait hydroalcoolique de *Ludwigia octovalvis*, aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg, par voie orale, dans un volume de 10 ml/kg (Shamkuwar et Pawar, 2013).

4. Étude de l'activité de l'extrait sur la diurèse

Afin d'élucider le mécanisme d'action de l'extrait, son effet sur la diurèse a été étudié *in vivo* chez le cochon d'Inde. Les animaux ont été mis à jeun pendant 18 heures avant la manipulation, puis ils ont reçu une surcharge hydrique de 50 ml/kg par voie orale (Nene-Bi *et al.*, 2012). Ensuite, ils ont été répartis en 4 lots de 6 cochons d'Inde. Trente minutes après la surcharge hydrique, les animaux du lot témoin ont reçu 10 ml/kg d'eau distillée, tandis que les animaux des trois autres lots ont respectivement reçu 100, 200 et 400 mg/kg d'extrait par voie orale, dans un volume de 10 ml/kg (Shamkuwar et Pawar, 2013). Puis, ils ont été placés dans une cage à métabolisme individuelle pendant 24 heures, et l'urine pendant cette période a été recueillie, et son volume a été mesuré.

5. Étude de l'effet de l'extrait de *Ludwigia octovalvis* sur les vaisseaux

L'action vasculaire de l'extrait a été étudiée sur l'aorte isolée de cochon d'Inde contractée avec la noradrénaline. L'organe a été a été monté dans une cuve à organe isolé contenant une solution de Tyrode, maintenue à la température de 37°C, et aérée avec de l'air (Fernandez, 2013). L'une de ses 2 extrémités a été fixée au fond de la cuve et l'autre a été reliée à un capteur isométrique, sous une tension de 2 g.

Après 45 mn de stabilisation, l'aorte a été contractée avec de la noradrénaline injectée dans le bain de manière cumulative. Au plateau de la contraction, l'extrait a été injecté dans le bain de manière cumulative jusqu'au relâchement total de l'organe (Zahoui *et al.*, 2016).

6. Expression et analyse des résultats

Les résultats obtenus ont été exprimés sous forme de moyennes avec écarts types réduits ($\bar{x} \pm \bar{\sigma}$), puis elles ont été comparées entre elles en utilisant le 't-test' de Student. La différence a été considérée significative au seuil de signification $P < 0,05$.

III- Résultats

1. Effet de l'extrait sur la pression artérielle

Avant le régime hypersodé, la pression artérielle systolique moyenne des rats est égale à $113,2 \pm 1,2 / 76,3 \pm 1$ mm Hg. Le régime hypersodé pendant 21 jours augmente la pression artérielle de ces animaux en fonction du temps. Au 21^{ème} jour, la pression artérielle augmente à $200,1 \pm 1,5 / 155,5 \pm 1$ mm Hg (figure 1).

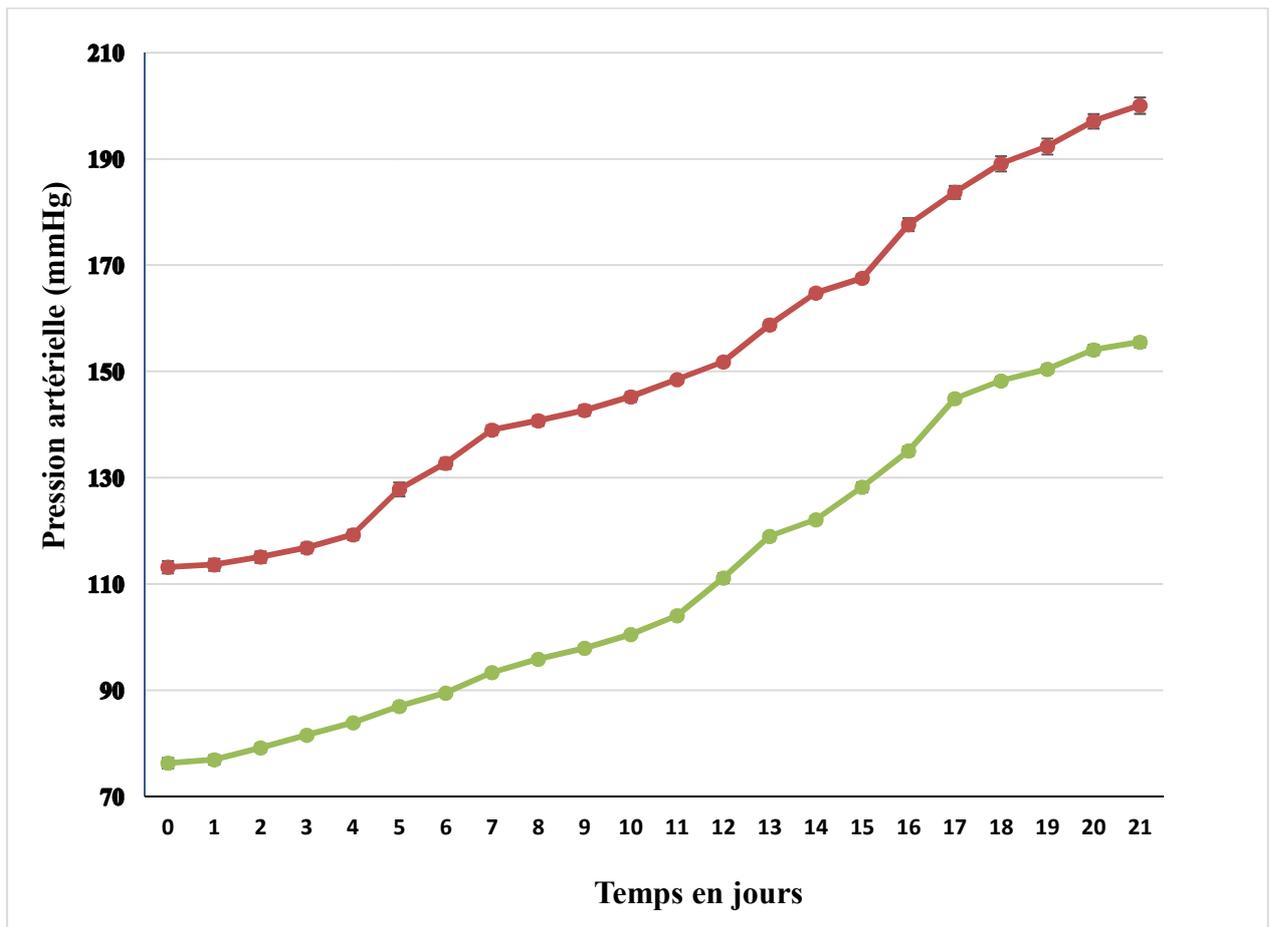


Figure 1. Variation de la pression artérielle systolique (—■—) et de la pression artérielle diastolique (—●—) des rats pendant le régime hypersodé de 21 jours ($\bar{m} \pm \bar{\sigma}$, n=6, P < 0,05)

L'extrait de *Ludwigia octovalvis*, administré par voie orale, une fois par jour diminue la pression artérielle de ces rats rendus hypertendus. Cette diminution varie en fonction de la dose de l'extrait administrée. La pression artérielle des animaux témoins revient à sa valeur normale au 24^{ème} jour ($118,16 \pm 2,5 / 79,16 \pm 2$ mm Hg), contre 19^{ème} jour ($116,16 \pm 2 / 78,8 \pm 1,6$), 15^{ème} jour ($113,5 \pm 1 / 77 \pm 2$ mm Hg) et 9^{ème} ($112,2 \pm 1,3 / 77,5 \pm 1,3$ mm Hg), pour les animaux traités avec l'extrait aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg (P < 0,05) (figure 2 et 3). Ces résultats montrent que l'extrait hydro alcoolique de de *Ludwigia octovalvis* possède un effet anti hypertensif.

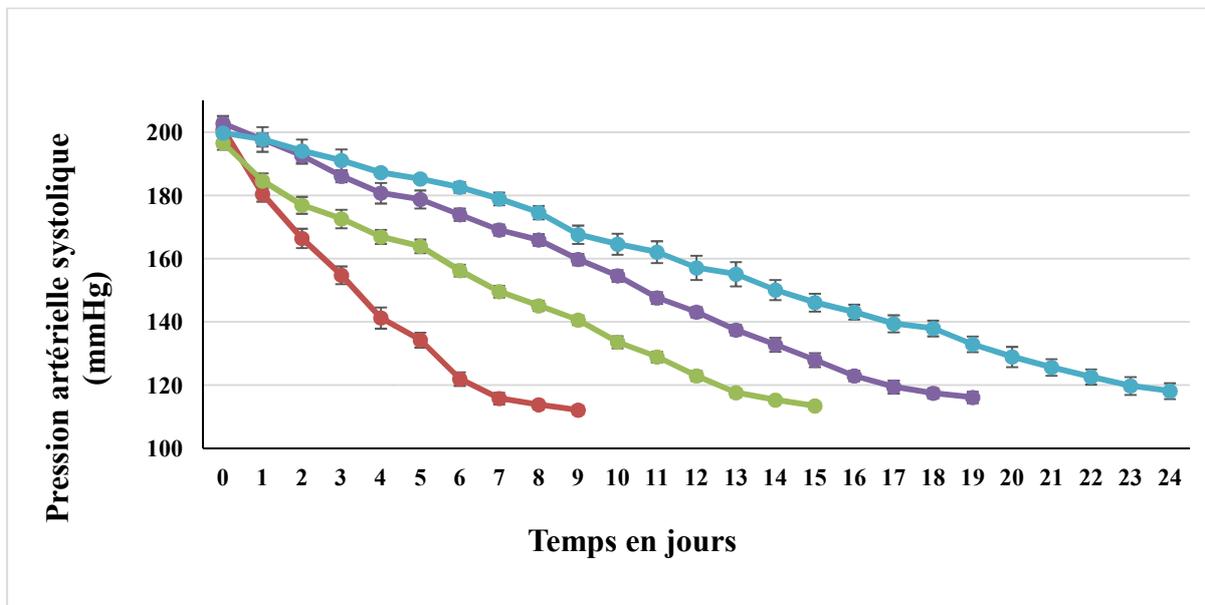


Figure 2. Variation de la pression artérielle systolique des rats rendus hypertendus par un régime hypersodé des animaux témoins (—■—), et traités avec l'extrait, administré par voie orale, 1 fois par jour, aux doses de 100 (—●—), 200 (—▲—) et 400 mg/kg (—◆—) ($\bar{x} \pm \bar{\sigma}$; n = 6 ; P < 0,05).

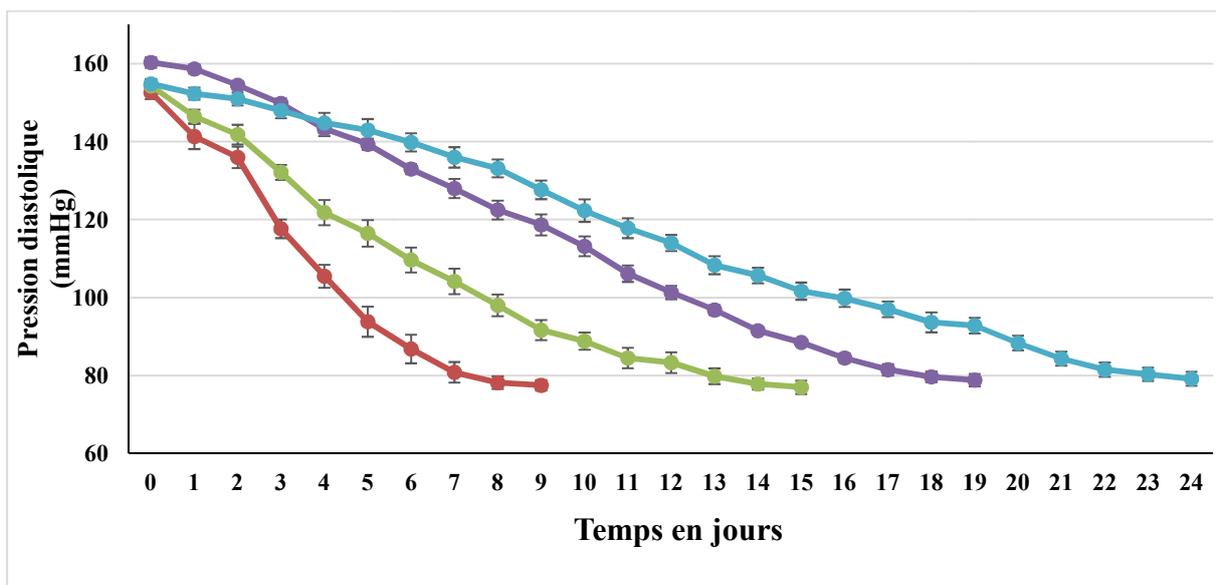


Figure 3. Variation de la pression artérielle diastolique des rats rendus hypertendus par un régime hypersodé des animaux témoins (—■—), et traités avec l'extrait, administré par voie orale, 1 fois par jour, aux doses de 100 (—●—), 200 (—▲—) et 400 mg/kg (—◆—) ($\bar{x} \pm \bar{\sigma}$; n = 6 ; P < 0,05).

2. Effet de l'extrait de *Ludwigia octovalvis* sur la diurèse

Administré par voie orale, aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg, l'extrait de *Ludwigia octovalvis* ne modifie pas la diurèse des animaux. Le volume urinaire de 24 heures des animaux témoins est égal à $21,9 \pm 0,9$ ml, contre $20,25 \pm 1$, $19,8 \pm 0,8$, et $22,03 \pm 0,9$ ml pour les animaux traités avec l'extrait aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg (P > 0,05).

3. Effet de l'extrait de *Ludwigia octovalvis* sur les vaisseaux

La noradrénaline injectée dans le bain, de manière cumulative, contracte l'aorte isolée de cochon d'Inde. L'amplitude de cette contraction augmente en fonction de la concentration de la noradrénaline dans le bain. Elle est à 100 % ($0,75 \pm 0,02$ g) à la concentration de 10^{-3} M (figure 4). Injecté de manière cumulative dans le bain, l'extrait hydroalcoolique de *Ludwigia octovalvis* relâche l'aorte contractée par la noradrénaline. À la concentration de 2,5 mg/ml, il le relâche à 100 %, avec une CE_{50} égale à $1,18 \pm 0,02$ mg/ml ($P < 0,05$) (Figure 5). L'extrait possède donc une propriété vasodilatatrice.

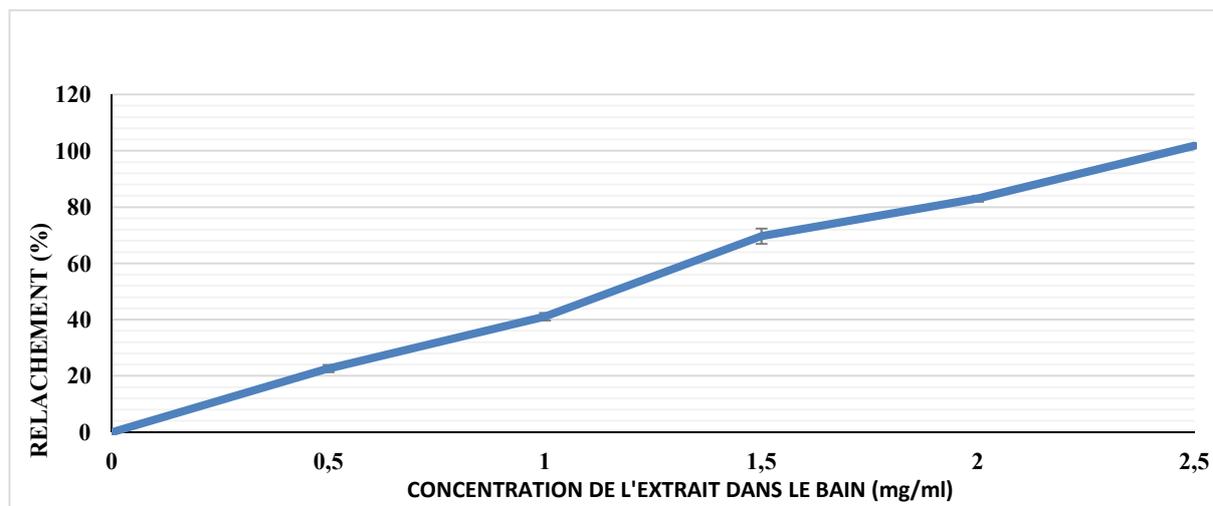


Figure 4. Variation du relâchement de l'aorte isolée de cochon d'Inde contractée avec la noradrénaline à la concentration de 10^{-3} M dans le bain, après injection de l'extrait de *Ludwigia octovalvis* dans le bain, de manière cumulative ($\bar{x} \pm \bar{\sigma}$; $n = 5$; $P < 0,05$).

IV- Discussion

L'objectif de ce travail a été de vérifier l'hypothèse émise concernant l'action de la partie aérienne de *Ludwigia octovalvis* sur l'hypertension artérielle. Cette dernière a été provoquée avec un régime enrichi en sodium, car l'excès d'ion sodium provoque une hypervolémie et augmente la réactivité vasculaire (Burnier *et al.*, 2014). Administré par voie orale, une fois par jour, l'extrait de *Ludwigia octovalvis* diminue la pression artérielle des rats rendus hypertendus. Pour expliquer le mécanisme d'action de l'extrait sur son effet hypotensif, son action sur les vaisseaux et la volémie a été étudié.

Pour ce faire, son effet sur la diurèse a été étudié, parce qu'en réduisant la volémie et l'excès de sodium dans l'organisme les diurétiques sont utilisés comme anti-hypertenseurs. Les résultats obtenus montrent que l'extrait ne possède aucune activité diurétique. Ce qui a mené à étudier son action sur les vaisseaux. Pour vérifier cette hypothèse, son effet sur l'aorte isolée de cochon d'Inde contractée par la noradrénaline a été étudié. Les résultats de ces tests montrent qu'il relâche l'aorte. Cela montre son action vasodilatatrice. Cette vasodilatation diminue la

résistance périphérique, ce qui explique en partie la baisse de la pression artérielle des rats hypertendus traités avec l'extrait.

En 1997, Andriambelason et ses collaborateurs ont rapporté que des composés phénoliques extraits de vin de raisin provoquent une dilatation dépendante de l'endothélium. Ils activent le monoxyde d'azote synthétase pour augmenter la concentration de monoxyde d'azote. Du fait que l'extrait contient des composés phénoliques, ils pourraient aussi être responsables de la propriété vasodilatatrice de l'extrait de *Ludwigia octovalvis*.

Par ailleurs, en 2010 Peixoto-Neves et ses collaborateurs ont rapporté que le thymol qui est un terpénoïde, provoque une vasodilatation indépendante de l'endothélium. Cette molécule inhibe la libération de Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique, et bloque les canaux calciques trans membranaires. En se référant à ces résultats, une molécule appartenant à la famille des terpénoïdes dans l'extrait inhiberait le flux calcique dans les cellules vasculaires.

Les résultats des tests montrent que l'extrait préparé avec la partie aérienne de *Ludwigia octovalvis* possède des propriétés antihypertensive liées à sa capacité de dilater les vaisseaux. Cela justifie l'utilisation empirique de cette plante dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. En partageant ces résultats avec ses utilisateurs, *Ludwigia octovalvis* pourra être utilisée sans crainte, et contribuera aux soins primaires dans les zones rurales, où l'approvisionnement en produits pharmaceutiques est difficile. Avec des recherches plus poussées sur la posologie, on pourrait développer un remède traditionnel amélioré avec cette plante comme base. Cette étude montre que les études pharmacologiques basées sur des connaissances traditionnelles réduisent la durée et le coût de recherches de nouvelles molécules bioactives. Une collaboration génératrice de revenu peut ainsi être envisagée entre la population locale et des éventuels laboratoires qui voudraient exploiter les plantes médicinales ayant fait l'objet de recherches scientifiques et montrant des effets intéressants.

Conclusion

À l'issue de cette étude nous avons mis en évidence que l'extrait hydroalcoolique de *Ludwigia octovalvis* diminue la pression artérielle des rats rendus expérimentalement hypertendus avec un régime hypersodé. Il dilate l'aorte isolée de cochon d'Inde contractée avec la noradrénaline. La partie aérienne de *Ludwigia octovalvis*, utilisée empiriquement contre les symptômes de l'hypertension artérielle possède réellement une action anti hypertensive par sa propriété vasodilatatrice.

Références bibliographiques

- Abubakar M. G., Ukwuani A. N., Mande U. U. (2015).
Antihypertensive activity of *Hibiscus sabdariffa* aqueous calyx extract in Albino rats.
Sky. J. Biochem. Res., **4** (3): 16 - 20.
- Andriambelason E., Kleschyov A.L., Muller B., Beretz A., STOCLET J.C., Andriantsitohaina R. (1997).
Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta.
Br. J. Pharmacol., **120** : 1053-8.
- Blacher J., Halimi J. M., Hanon O., Mourad J. J., Pathak A., Schnebert B., Girerd X. (2013).
Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte.
S. T. V., **25** (5) : 297 – 305.
- Burnier M., Wuerzner G., Bochud M. (2014).
Consommation de sel et hypertension artérielle
Forum Med. Suisse, **14** (11):218–220.
- Cloutier L., Leclerc A. M., Longpre S. (2013).
Traitement pharmacologique de l'HTA partie 1
Pratique clinique, pratique infirmière, **10** (1) : 36-41.
- Dahl L. K. (1961).
Effect of chronic excess salt feeding: Induction of self-sustaining hypertension in rats.
Med. Res., 231 – 235.
- Debray M., Jacquemin H., Razafindrmbao R. (1971).
Contribution à l'inventaire des plantes médicinales de Madagascar.
Travaux et Documents ORSTOM, **8** (1) : 37 – 103.
- Fernandez I. J., Gomez P. N., Parodi J., Mejia F. R., Salazar R. S. (2013).
Chilean crude extract of *Ruta graveolens* generates vasodilatation in rat aorta at cellular subtoxic concentrations.
Rev. Adv. in Biosci. Biotech., **4**: 29 - 36.
- Li-Mei M., Xue-Wen Q.I., Ji-Heng H., Hay- Feng L., Qing-Hua G. A., Bhagat M., Das M., Bala S. K., Goswami R., Pal S. (2006).
Prevalence of cardiovascular disease risk factors in people of Asian Indian : age and sex variation.
J. Cardiovasc. Dis. Res., **1** (2) : 81 - 85.
- Marcio R. V. S., Flavia V. M., Byanka P. F., Damiao P., Leonardo R. B., Lucindo J. Q. (2011).
Cardiovascular effects of monoterpenes: a review
Braz. J. Pharmacogn., **21** (4) : 764- 771.

- Nene-Bi S. A., Zahoui O. S., Soro T. Y., Traore F. (2012).
Diuretic and natriuretic activity of an aqueous extract of *Bridelia frerruginea* Benth. (EUPHORBIACEAE) in normal rats.
J. Phys. Pharm. Adv., **2** (10): 349 - 353.
- OMS (2013).
Journée mondiale de la santé : Maitriser votre pression artérielle, maitriser votre vie.
Bureau régionale de la Méditerranée orientale, Suisse, 1 - 6.
- Peixoto-Neves D., Silva-alves K.S., GomeS M.D., Lima F.C., Lahlou S., Magalhães P.J., Ceccatto V.M., Coelho-De-Souza A. N., Leal-Cardoso J.H. (2010).
Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta.
Fundam. Clin. Pharmacol. **24**: 341-350.
- Rabarijaona L. M. P. H., Rakotomalala D.P., Rakotonirina E. C. J., Rakotoarimanana S., Randrianasolo O. (2009).
Adult's hypertension prevalence and severity in the urban environment of Antananarivo.
Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence, **1** (4) : 24 - 27.
- Ratovoson R., Rasetarinera O. R., Andrianantenaina I., Rogier C., Piola P., Pacaud P. (2014).
L'hypertension artérielle chez les adultes en milieu rural à Moramanga, Madagascar.
Rev. Méd. Madagascar, **4** (1): 389-422.
- Shamkuwar P.B., Pawar D.P. (2013).
Antidiarrhoael and Antispasmodic Effect of *Berberis aristata*.
J. Int. Pharmacogn. Phytochem. Res., **5** (1): 24-26.
- Van de vijver S., Akinyi H., Oti S., Kyobutungi C. (2013).
Conférence des ministres de la santé de l'Union Africaine (CAMH6), sixième session ordinaire 22-26 avril 2013, addis abeba, éthiopie.
- Xu et Pei-Li B.U. (2015).
In-vivo, ex-vivo, and in-vitro anti- hypertensive activity of *Chrysophyllum cainitol* extract.
Int. j. clin. Exp Med., **8** (10) : 17912 – 17927.
- Yan J., Yang X. W. (2005).
Studies on the chemical constituents in herb of *Ludwigia octovalvis*.
Chin. J. of Chinese Materia Medica, **30** (24) : 1923–1926.
- Zahoui O. S., Bleu G. M., Soro T. Y., Traore F. (2016).
Étude des effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Zanthoxylum zanthoxyloïdes* (Lam.) waterman, 1981 (Rutaceae) sur le cœur isolé de rat et l'aorte isolée de cobaye
J. Appl. Biosci., **99** : 9354 – 9362.