

Effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Mirabilis jalapa* L. (Nyctaginaceae) sur le système cardiovasculaire, la respiration et l'activité mécanique intestinale de mammifères

**Kouadio Frédéric N'DIA², Flavien TRAORE^{1*}, Kouakou Léandre KOUAKOU²
et Ehouan Etienne EHILE²**

¹ *Laboratoire de Physiologie Animale, UFR Biosciences Université de Cocody,
22 BP 582 Abidjan 22, Côte d'Ivoire*

² *Laboratoire de Physiologie, Pharmacologie et Pharmacopée, UFR Sciences
de la Nature Université d'Abobo-Adjamé, 02 BP 801 Abidjan 02, Côte d'Ivoire*

* Correspondance, courriel : traoreff@yahoo.fr

Résumé

L'extrait aqueux brut de *Mirabilis jalapa* (Mj) a des effets hypotenseurs, il active l'amplitude et la fréquence respiratoires du Lapin de $2,19.10^{-3}$ à $1,75.10^{-2}$ g/kg de P.C. De $4,27.10^{-4}$ à $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C., cette substance provoque une diminution de l'amplitude des ondes P, QRS et T de l'ECG ainsi qu'une baisse de la fréquence du cœur du Lapin. Ces effets, ainsi que les arythmies enregistrées à $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C. de Mj sont pratiquement abolis par l'Atropine à $1,28.10^{-6}$ g/kg de P.C. Cet extrait diminue le tonus de base de l'aorte de Cobaye entre 10^{-10} et 10^{-1} mg/mL et augmente l'amplitude des contractions rythmiques du duodénum de Lapin à partir de 2.10^{-4} g/mL.

Ces effets rappellent ceux de l'acétylcholine. On en conclut que l'extrait aqueux de *Mirabilis jalapa* L. (Nyctaginaceae) contient des substances cholinomimétiques, ce, d'autant plus que les effets de *Mirabilis jalapa* sur l'ECG sont en grande partie abolis par l'Atropine, un inhibiteur compétitif de l'Acétylcholine.

Mots-clés : *Mirabilis jalapa, Acetylcholine, récepteurs muscariniques*

Abstract

Pharmacological effects of an aqueous extract of *Mirabilis jalapa* L. (Nyctaginaceae) on the cardiovascular system, the respiratory activity and the mechanical activity of intestinal smooth muscle of mammals

The aqueous extract of *Mirabilis jalapa* (Mj) induced hypotension and increased the respiratory amplitude and frequency in the rabbit for doses ranging from $2.19.10^{-3}$ g/Kg b.w to $1.75.10^{-2}$ g/kg b.w. Moreover, this substance, from $1.27.10^{-4}$ g/Kg b.w to $1.54.10^{-2}$ g/Kg b.w., elicited a decrease of P and T waves, QRS complex and the cardiac frequency of the rabbit electrocardiogram.

At the dose of $1.54.10^{-2}$ g/Kg b.w, Mj induced arrhythmias on the rabbit electrocardiogram. The pre-treatment of the rabbit with atropine at $1.28.10^{-6}$ g/Kg b.w inhibited the effects caused by Mj and no arrhythmias were recorded. Mj, for concentrations ranging from 10^{-10} mg/ml to 10^{-1} mg/mL, decreased the basal tone of isolated guinea-pig aorta and increased the rhythmical contraction of isolated rabbit duodenum from the concentration, of 2.10^{-4} mg/mL.

The effects of Mj were similar to those observed with acetylcholine. Therefore, it was concluded that Mj contained cholinomimetic substances. This hypothesis was reinforced by the fact that the effects induced by Mj on rabbit ECG were very significantly inhibited by atropine, an antagonist of cholinceptors.

Keywords : *Mirabilis jalapa*, *acetylcholine*, *muscarinic receptors*

1. Introduction

Mirabilis jalapa L. (Nyctaginaceae) usuellement appelée « Belle-de-nuit » en Français [1] et Four-O'clock en Anglais [2, 3] est une plante herbacée dont les feuilles opposées sont ovales triangulaire, tronquées, arrondies ou légèrement cordées à la base, à sommet acuminiées [1,2]. Le pétiole canaliculé, est finement pubescent dessus. A leur aisselle se différencient des fleurs régulières de différentes couleurs, odorantes et bisexuées avec leur corolle en entonnoir. Les fruits noirs sont des akènes entourés de la base indurée du périanthe et des étamines [2, 4].

Cette plante originaire d'Amérique Centrale a acquis grâce à ses qualités décoratives, une aire très étendue [1]. Elle est communément plantée près des huttes dans toute l'Afrique intertropicale.

La décoction des feuilles de *Mirabilis jalapa* soigne blessures, contusions et plaies et les graines ont des propriétés cicatrisantes. Quant à la souche massive de cette

plante elle sert à soigner les entorses [5] et traiter les œdèmes [6] La racine est un vermifuge et un laxatif. [7] Elle possède également des propriétés émétique et purgative [7] La véritable vocation de la racine paraît être les soins d'affections dermatologiques.

Les extraits de cette plante se révèlent également antihémorragique, anti-herpétique, anti-inflammatoire et protectrice des vaisseaux capillaires [1]. La racine de *Mirabilis jalapa* L. contient la trigonelline, un alcaloïde responsable des propriétés vermifuges et du pouvoir vomitif [1]. Les extraits de cette plante renferment la MAP (*Mirabilis* Antiviral Protein), une protéine antivirale également douée d'une action inhibitrice sur la synthèse protéique des cellules libres et d'une action antiproliférative sur les cellules tumorales [8, 9]. Ils renferment également la quercétine. Les différentes parties de la plante contiennent trois composés phénoliques qui sont l'isoflavone, la déhydrorotenoïde et la rotenoïde, les deux premiers étant des principes antifongiques [10].

Le but de ces travaux est d'évaluer les propriétés pharmacodynamiques d'un extrait aqueux de *Mirabilis jalapa* L. (Nyctaginaceae) sur le système cardiovasculaire, la respiration et l'activité contractile intestinale de Mammifère et de déterminer la nature des principes actifs contenus dans cette espèce végétale.

2. Matériel et méthodes

2-1. Préparation de l'extrait aqueux *Mirabilis jalapa* L.

Les plantes entières de *Mirabilis jalapa* L. collectées ont été reconnues par un expert, le Professeur AKE-ASSI Laurent du Centre National de Floristique de l'Université de Cocody Abidjan (Côte d'Ivoire) où se trouve conservé un échantillon sous le n°251 du 25 juillet 1995.

Les plantes entières sont collectées, soigneusement lavées puis séchées à l'étuve à 50°C pendant quatre jours. Elles sont réduites en poudre fine à l'aide d'un broyeur. On réalise une macération avec cent grammes (100g) de poudre dans 2 litres d'eau distillée pendant 48 heures. La solution obtenue est soigneusement filtrée plusieurs fois sur du coton hydrophile puis sur papier Wattman n°1.

Le filtrat obtenu est congelé à -30°C et lyophilisé à -45°C grâce à un lyophilisateur de type TELSTAR. La poudre de couleur marron obtenue est l'extrait aqueux de *Mirabilis jalapa* L. Elle est conservée au réfrigérateur à -5°C.

2-2. Les Lapins

Les Lapins utilisés appartiennent à l'espèce *Oryctolagus cuniculus* (Leporidae). Ils proviennent de différentes fermes d'élevage situées dans les faubourgs de la ville Abidjan (Côte d'Ivoire). Aussi sont-ils acclimatés pendant une semaine à l'animalerie de l'Unité de Formation et de Recherche (U. F. R.) BIOSCIENCES de l'Université de Cocody Abidjan afin de réguler et d'harmoniser leurs états physiologiques avant les expérimentations. Ils pèsent au moins 2 kg. Ces Lapins ont été utilisés pour la mesure de la pression artérielle, l'activité respiratoire, l'activité électrique globale du cœur (ECG) et enfin l'activité contractile du duodénum.

2-3. Les Cobayes

Les Cobayes utilisés appartiennent à l'espèce *Cavia porcellus* (Cavidae) et pèsent entre 450 et 560 g. Ils proviennent également des fermes d'élevage situées dans la banlieue d'Abidjan (Côte d'Ivoire). De ce fait ils sont acclimatés pendant sept jours à l'animalerie de l'U F R BIOSCIENCES de l'Université de Cocody (Abidjan). Ils ont été utilisés pour l'étude de l'activité contractile de l'aorte.

Les Lapins et les Cobayes sont acclimatés dans les mêmes locaux. Ils vivent à une température ambiante moyenne de $25 \pm 4^\circ\text{C}$. Ils sont nourris essentiellement avec des granulés et reçoivent de l'eau à volonté.

2-4. Substance chimique

Le produit chimique de référence utilisé est l'Atropine (Atr) [Prolabo, France]. C'est un inhibiteur compétitif de l'Acétylcholine et des agonistes cholinergiques de type muscarinique.

2-5. Solution physiologique

Le Mac Ewen (ME) glucosé à pH 7,4 est la solution physiologique de référence utilisée dans toutes nos expériences. Il est composé (en mM) de NaCl 122, KCl, 4,9 CaCl_2 , 2,52, Na_2HPO_4 , 1,18, NaHCO_3 , 15,5 et MgCl_2 , 1,2 et de glucose 5,5.

2-6. Dispositif expérimental et technique d'enregistrement de la pression artérielle et des mouvements respiratoires chez le Lapin

L'appareil utilisé pour l'enregistrement de la pression artérielle est un manomètre de LUDWIG. Quant au dispositif utilisé pour l'enregistrement des mouvements respiratoires est dérivé de l'appareil de BENEDICT.

Le Lapin est anesthésié par injection intra péritonéale d'éthyl-uréthane dosé à 40% à raison de 1g/kg de PC. Sa carotide est mise à nu et intubée à l'aide du cathéter du tube en U de l'appareil de LUDWIG dont les deux branches contiennent du mercure. Les variations de la pression artérielle sanguine du Lapin transmises à la colonne de mercure sont transcrites à l'aide d'un stylet inscripteur sur le papier d'enregistrement recouvert de noir de fumée. La trachée du Lapin, également mis à nu, est reliée à la canule de l'appareil de BENEDICT. Un stylet inscripteur relié à la capsule manométrique, branchée en dérivation entre la sortie de l'appareil et la canule trachéale, reçoit les mouvements respiratoires et les inscrits simultanément à ceux de la variation de la pression artérielle sur le cylindre recouvert d'un papier enduit de noir de fumée.

L'extrait de *Mirabilis. Jalapa* est dissous dans une solution de Mac Ewen puis injecté au Lapin par la veine saphène préalablement disséquée.

2-7. Dispositif expérimental et technique d'enregistrement de l'activité électrique globale du cœur (ECG) de Lapin

L'appareil utilisé pour l'enregistrement de l'activité électrique globale du cœur (ECG) du Lapin est la CARDIETTE AUTORULER 12/1. Un électrocardiographe automatique à une piste et douze dérivations.

Le Lapin est anesthésié par injection intrapéritonéale d'éthylurétane dosé à 40% à raison de 1g/kg de poids corporel.

Le Lapin anesthésié est fixé à la table de contention. Les aisselles des deux membres antérieurs et l'aîne des deux membres postérieurs sont rasées et nettoyées avec de l'alcool. Quatre endroits sont localisés chacun sur ces différents membres en vue d'y fixer des électrodes. A ces endroits, on fixe les 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 indiquée dans le constructeur de l'appareil. L'électrocardiographe mis en marche, on sélectionne le mode manuel d'enregistrement, la ligne de dérivation DIII uniquement et la vitesse d'enregistrement.

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 [11].

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 cet électroaimant dont les mouvements traduisent les variations de tension aux bornes de cet électroaimant. Les substances testées sont injectées par la veine saphène qui a été préalablement disséquée, à l'aide d'une seringue.

2-8. Dispositif expérimental et technique d'enregistrement de l'activité contractile de l'aorte de Cobaye

Le dispositif expérimental utilisé pour enregistrer l'activité contractile des lambeaux de l'aorte de Cobaye est constitué d'une cuve à organe isolé reliée d'une part à un oxygénateur et d'autre part à un bain-marie thermostaté de type **LAUDA E 100** qui servent respectivement à oxygéner et à maintenir à 38°C la température du liquide physiologique dans lequel baigne l'organe à étudier.

Le Cobaye assommé, on ouvre rapidement son thorax pour prélever sur la crosse aortique une bandelette d'environ 3 mm de longueur sur 2 mm de largeur. Ensuite cette bandelette est montée grâce à deux fils de coton attachés aux extrémités de l'organe. L'un des fils est attaché sur l'extrémité d'une potence porte objet qui plonge dans la cuve contenant le liquide physiologique et l'autre fil en haut de la potence sur le crochet du transducteur de type F 30 HSE 372. Ainsi, l'activité mécanique de l'organe isolé sera captée par le transducteur, amplifiée par un amplificateur de type HUGO SACHS ELECTRONIK D79232-MARCH F. R. et enregistrée grâce à un enregistreur graphique RIKADENKI qui permet de visualiser sur papier le phénomène contractile.

Les tests sont entrepris 1 heure 30 après la stabilisation des mouvements contractiles de l'organe.

Les substances pharmacologiques à tester sont injectées directement dans le tube contenant la solution de survie de l'organe.

2-9. Dispositif expérimental et technique d'enregistrement de l'activité mécanique de l'intestin isolé de Lapin

Le dispositif expérimental comporte un bain marie dont la température est réglée par un thermostat. Dans ce bain marie plonge une cuve à organe isolé destinée à contenir le fragment d'intestin. Cette dernière est approvisionnée en solutions physiologiques de type Mac Ewen, provenant de flacons placés à 40 cm au-dessus de

l'appareillage. Avant d'arriver à la cuve, les liquides contenus dans les flacons passent par des cathéters de polyvinyle puis des serpentins qui permettent à ces solutions de se réchauffer et de se maintenir à la même température que le bain-marie à 38°C. Cette arrivée de liquide est contrôlée par un robinet de sélection à multiples voies. La cuve à organe isolé est vidée grâce à une purge située au bas de l'appareillage.

Le Lapin est mis à jeun pendant 24 heures. Après la préparation des différentes solutions et du dispositif expérimental, il est sacrifié. Suite à une laparotomie médiane, des segments du duodénum longs de 3cm sont immédiatement prélevés et maintenus en survie dans une solution de Mac Ewen glucosée et oxygénée. A l'aide d'un fil passé à travers la paroi du duodénum, on réalise un nœud à une des extrémités du fragment permettant de l'accrocher à l'intérieur de la cuve à organe isolé. L'autre extrémité est reliée par un autre fil au stylet dont l'extrémité est en contact avec un cylindre enfumé soumis à une rotation à vitesse constante.

Les substances tests sont diluées dans une solution de Mac Ewen et introduites dans la cuve à organe isolé grâce à une seringue graduée.

2-10. Lieu et période d'étude

L'ensemble de ces expériences a été réalisé au laboratoire de Physiologie Animale et au laboratoire de Nutrition et Pharmacologie de l'U FR Biosciences de l'Université de Cocody Abidjan (Côte d'Ivoire) en 2004 entre le mois de juin et le mois d'octobre.

2-11. Traitement des résultats et des enregistrements

Les enregistrements effectués sur papier enfumé sont vernis afin de fixer le noir de fumé, puis scannés avant d'être inversés grâce aux logiciels Photo-editor et Paint de MICROSOFT.

Les courbes ont été tracées grâce au logiciel Graph Pad Prism 4 (Microsoft, San Diego, Californie, USA).

2-12. Analyse statistiques

Les données statistiques sont exprimées en moyenne \pm l'erreur standard ($M \pm SEM$) obtenues à partir de (n) expériences séparées.

3. Résultats

3-1. Effets dose-réponse de *Mirabilis jalapa* L. (Mj) sur la pression artérielle et la respiration de Lapin.

La **Figure 1A** représente l'effet dose-réponse de l'extrait aqueux de Mj sur la pression artérielle (tracé supérieur) et la respiration (tracé inférieur) du Lapin.

L'injection par la veine saphène de doses croissantes de Mj comprises entre $2,19.10^{-3}$ et $1,75.10^{-2}$ g/kg de P.C. provoque chez le Lapin une hypotension dose-dépendante dont l'amplitude varie entre 8,7% et 89,3% de la valeur normale de la pression artérielle égale à 115 mm de Hg.

Parallèlement on enregistre une augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoires en fonction de la dose. De $2,19.10^{-3}$ à $8,77.10^{-3}$ g/kg de P.C., l'amplitude respiratoire augmente de 12,7% à 81,3%. A partir de cette dose, l'amplitude respiratoire diminue pour atteindre 2,7% à $1,75.10^{-2}$ g/kg de P.C. Quant à la fréquence, elle augmente de 31,8% à 118,2% dans le même intervalle de doses.

Les résultats moyens obtenus après plusieurs expériences (n=4) ont permis de tracer la courbe de la **Figure 1B**.

Cette courbe montre qu'en fonction de la dose de Mj qui varie entre $2,19.10^{-3}$ et $1,75.10^{-2}$ g/kg de P.C., la pression artérielle du Lapin diminue de 8,0% à 98,5% tandis que l'amplitude respiratoire passe de 15,2% à 38,1% en passant par une valeur maximum égale à 48,0% à $8,77.10^{-3}$ g/kg de P.C. de Mj. Quant à la fréquence respiratoire, elle subit une augmentation dans le même intervalle de doses de 26,3% à 136,2%.

3-2. Effets de *Mirabilis jalapa* L. (Mj) sur l'électrocardiogramme (ECG) de Lapin

3-2-1. Effet dose-réponse de Mj sur l'ECG de Lapin

La **Figure 2** représente les effets de *Mirabilis jalapa* L. sur l'ECG de Lapin qui comprend une onde P suivie d'un complexe QRS et d'une onde T.

De $4,27.10^{-4}$ à $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C., Mj diminue l'amplitude de l'ordre P de 25% et celle de l'onde T de 45,2%. Quant à la fréquence cardiaque, elle baisse de 9,2%. L'amplitude du complexe QRS augmente avant de diminuer à partir de $6,84.10^{-3}$ g/kg de P.C.

Dans le même intervalle de doses de Mj, les espaces PR et RT diminuent.

A $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C. de Mj, apparaissent des ondes de grandes amplitudes qui traduisent la naissance d'arythmies cardiaques.

Cette expérience a été effectuée plusieurs fois ($n=3$) et les valeurs moyennes ont permis de tracer trois séries de courbes (**Figure 3**).

D'abord la courbe représentant la variation de l'amplitude des ondes P, QRS et T (**Figure 3A**) indique que la diminution de l'amplitude de l'onde T est plus importante que celle de l'onde P dans l'intervalle de doses comprises entre $4,27.10^{-4}$ et $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C.. Dans cet intervalle, l'amplitude du complexe QRS augmente puis diminue faiblement (15,4%) à partir de $1,11.10^{-2}$ g/kg de P.C.

Ensuite, la courbe traduisant les variations des espaces PR et RT (**Figure 3B**) montre une diminution de l'espace RT qui se stabilise aux alentours de 30% à partir de $1,11.10^{-2}$ g/kg de P.C. contrairement à l'espace PR qui diminue et se stabilise aux environs de 10% à partir de $4,27.10^{-4}$ g/kg de P.C.

Enfin, la courbe exprimant l'évolution de la fréquence cardiaque du Lapin (**Figure 3C**) montre une diminution de près de 10% de la valeur initiale de la fréquence cardiaque.

3-2-1. Interaction Mj-Atropine sur l'ECG de Lapin

A $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C., Mj provoque des arythmies cardiaques qui se traduisent par des ondes électriques de grandes amplitudes qui s'intercalent entre des ondes normales de faibles amplitudes peu fréquentes (**Figure 4**).

En présence de doses croissantes d'atropine (ATR) comprises entre $4,27.10^{-7}$ et $1,28.10^{-6}$ g/kg de P.C., ces ondes sont complètement abolies au profit des ondes normales dont les caractéristiques et la fréquence tendent à se normaliser avec l'augmentation de la dose d'ATR.

Cette expérience a été réalisée trois fois et à chaque fois nous avons observé les mêmes phénomènes.

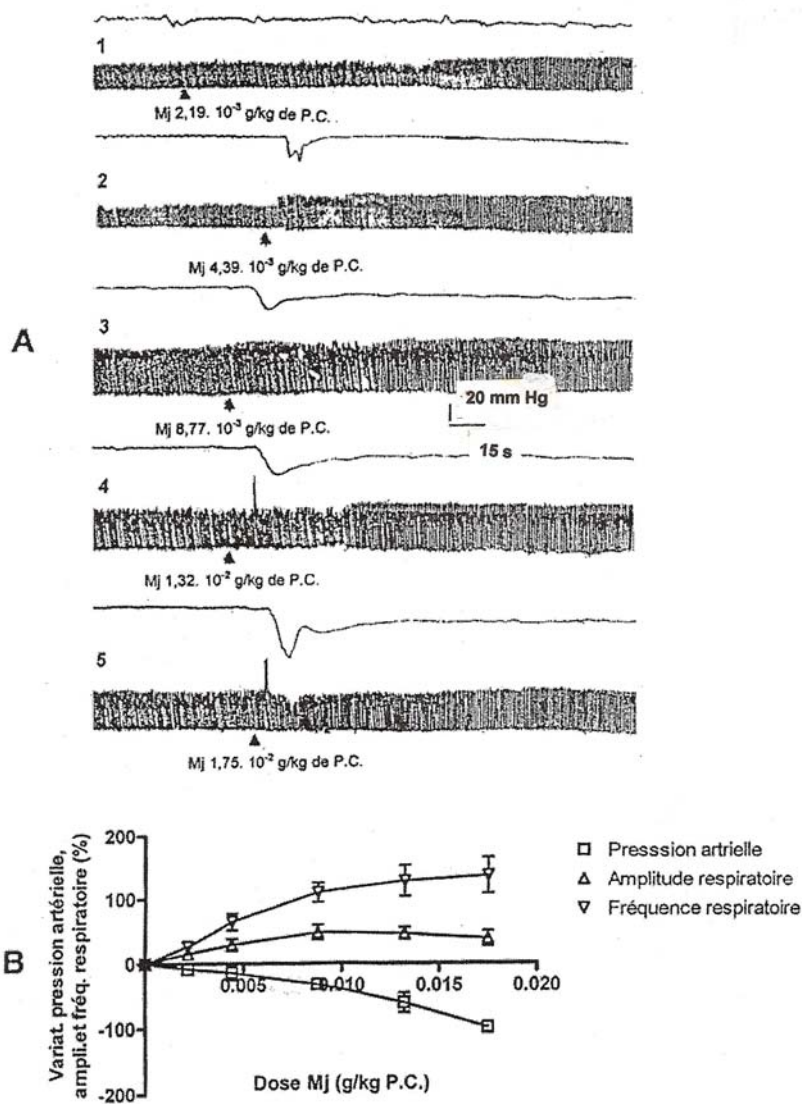


Figure 1 : Effets dose-reponse de Mj sur la pression artérielle et la respiration de Lapin

A- Effet dose reponse de Mj sur la pression artérielle et la respiration de Lapin

1 à 5 : Effets de Mj à $2,19 \cdot 10^{-3}$ g/kg de PC (1) $4,39 \cdot 10^{-3}$ g/kg de PC (2) $8,77 \cdot 10^{-3}$ g/kg de PC (3) $1,32 \cdot 10^{-2}$ g/kg de PC (4) $1,75 \cdot 10^{-2}$ g/kg de PC (5)

P provoque une hypotension et une augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoires du Lapin

B- Variation de la pression artérielle, de l'amplitude et de la fréquence respiratoires du Lapin en fonction de la dose de Mj

Les valeurs expriment le pourcentage de diminution de la pression artérielle et le pourcentage d'augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoire du Lapin par rapport à la valeur de référence (moyenne \pm SEM, n = 3)

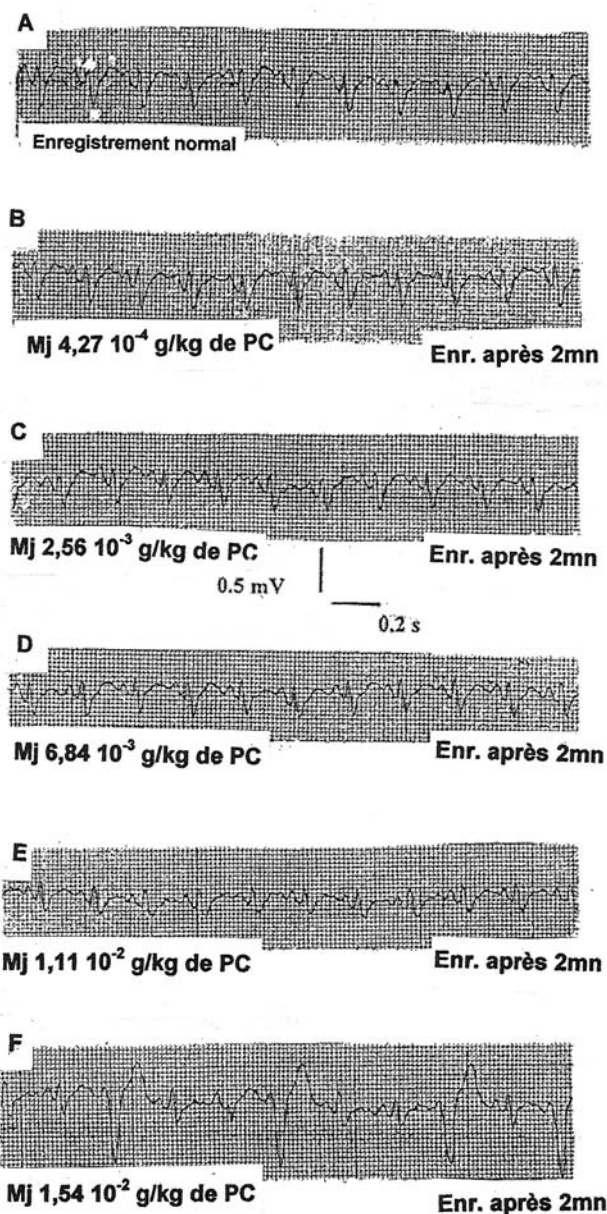


Figure 2 : Effets dose-réponse de MJ sur l'électrocardiogramme (ECG) de Lapin

A- Enregistrement normal

B à F- Effets de Mj à $4,27 \cdot 10^{-4}$ g/kg de PC (B) $2,56 \cdot 10^{-3}$ g/kg de PC (C) $6,84 \cdot 10^{-3}$ g/kg de PC (D) $1,11 \cdot 10^{-2}$ g/kg de PC (E) $1,54 \cdot 10^{-2}$ g/kg de PC (F)

Mj modifie l'ECG de Lapin de manière dose dépendante. Mj à $1,54 \cdot 10^{-2}$ g/kg de P.C. de Mj induit une arythmie cardiaque.

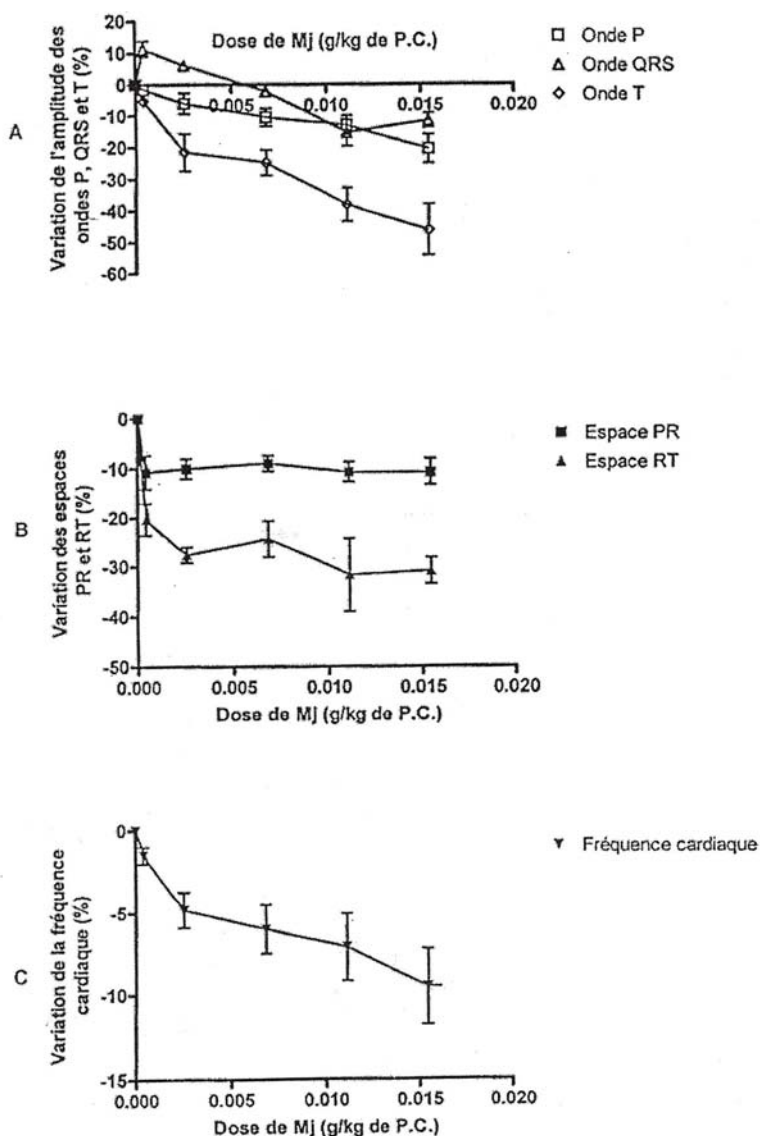


Figure 3 : Variation de l'amplitude des ondes P,QRS et T, des espaces PR et RT et de la fréquence cardiaque du lapin en fonction de la dose de Mj

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

B- Variation des espaces PR et RT en fonction de la dose de Mj

C- Variation de la fréquence cardiaque en fonction de la dose de Mj

Les valeurs expriment selon les cas le pourcentage de diminution ou d'augmentation des 3 ondes ou des espaces caractéristiques de l'ECG par rapport à la valeur de référence (moyenne \pm SEM, n = 3)

Mj diminue l'amplitude de l'ordre P et celle de l'onde T. Quant à la fréquence cardiaque, elle baisse. L'amplitude du complexe QRS augmente avant de diminuer à partir de $6,84 \cdot 10^{-3}$ g/kg de P.C. Dans le même intervalle de doses de Mj, les espaces PR et RT diminuent.

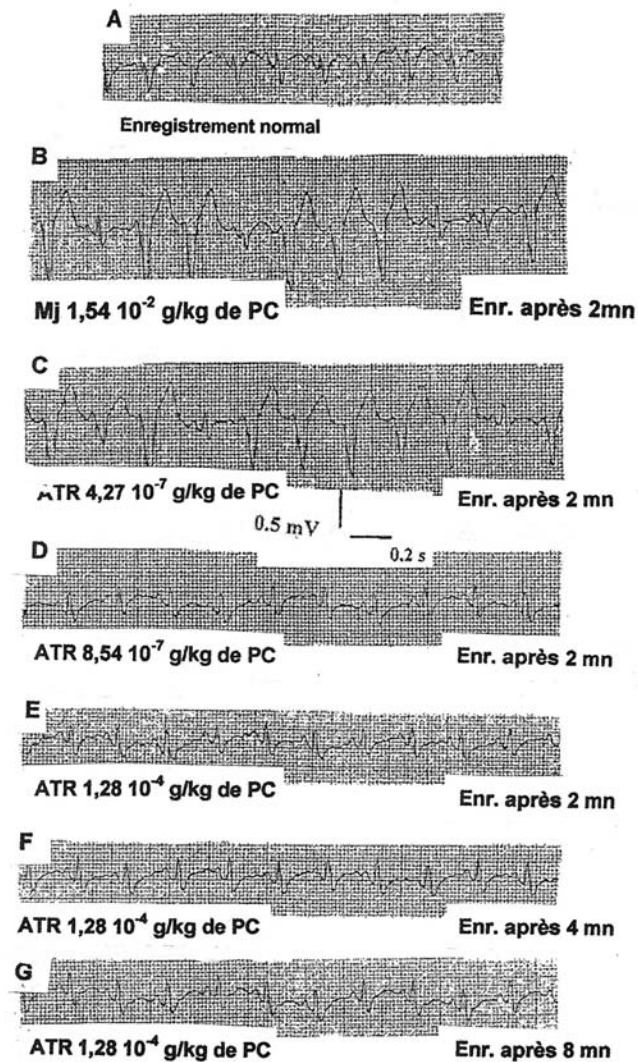


Figure 4 : Interaction Mj-Atropine sur l'électrocardiogramme (ECG) de Lapin

A- Enregistrement normal

B- Effet de Mj à $1,54 \cdot 10^{-2}$ g/kg de PC 2mn après l'injection de Mj

C à E : Effets de l'Atropine à $4,27 \cdot 10^{-7}$ g/kg de PC (C) $8,54 \cdot 10^{-7}$ g/kg de PC (D) $1,28 \cdot 10^{-6}$ g/kg de PC (E) 2mn après l'injection de Mj

F - Effet de l'Atropine à $1,28 \cdot 10^{-6}$ g/kg de PC, 4 mn après l'injection de Mj

G - Effet de l'Atropine à $1,28 \cdot 10^{-6}$ g/kg de PC, 8 mn après l'injection de Mj

L'arythmie induite par une forte dose de Mj est presque totalement abolie par l'atropine

3-3. Effets dose-réponse de *Mirabilis jalapa* L. (Mj) sur l'activité contractile de l'artère aorte de Cobaye

La **Figure 5A** représente les effets de Mj sur le tonus vasculaire de l'aorte de Cobaye. De 10^{-10} à 10^{-1} mg/ml, Mj provoque une baisse du tonus de l'artère aorte de Cobaye qui passe de 24,4 à 134,15 mg en fonction de la concentration de cet extrait brut. Cette expérience a été réalisée plusieurs fois ($n=5$) et les valeurs moyennes obtenues ont permis de tracer la courbe traduisant la diminution du tonus de base de l'aorte de Cobaye en fonction de la concentration de Mj (**Figure 5B**). C'est une sigmoïde dont la valeur maximale tend à se stabiliser à partir de 10^{-4} mg/ml.

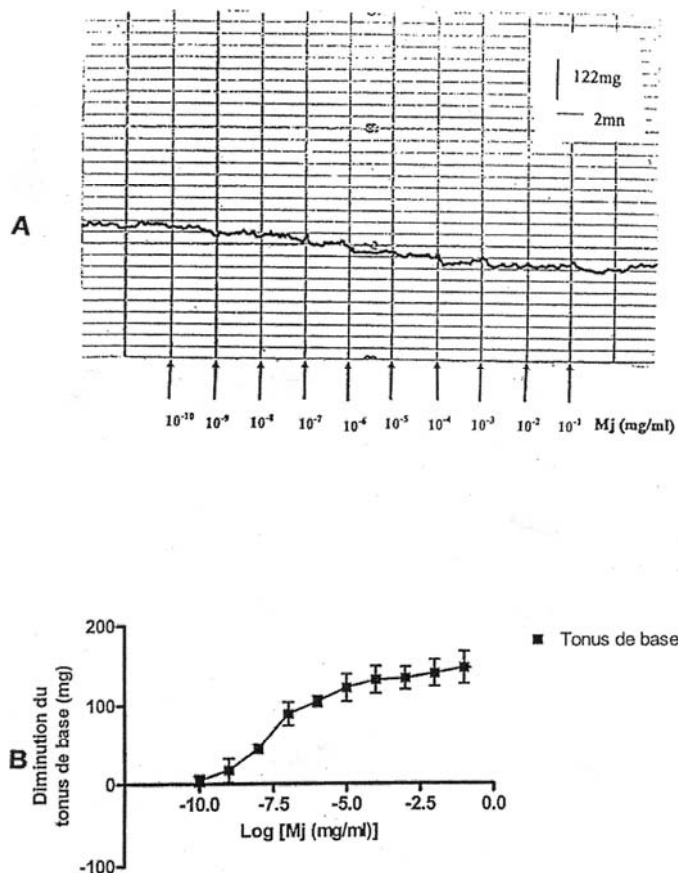


Figure 5 : Effets dose-réponse de Mj sur l'activité contractile de l'aorte de Cobaye
A : Effets dose-réponse de Mj sur le tonus vasculaire de base de l'aorte de Cobaye
B- Diminution du tonus vasculaire de l'aorte de cobaye en fonction de la concentration de Mj
 Les valeurs expriment la diminution du tonus de base de l'aorte de Cobaye par rapport à la valeur de référence (moyenne \pm SEM, $n = 5$)
 Mj provoque une diminution concentration dépendante du tonus de base de l'aorte de Cobaye

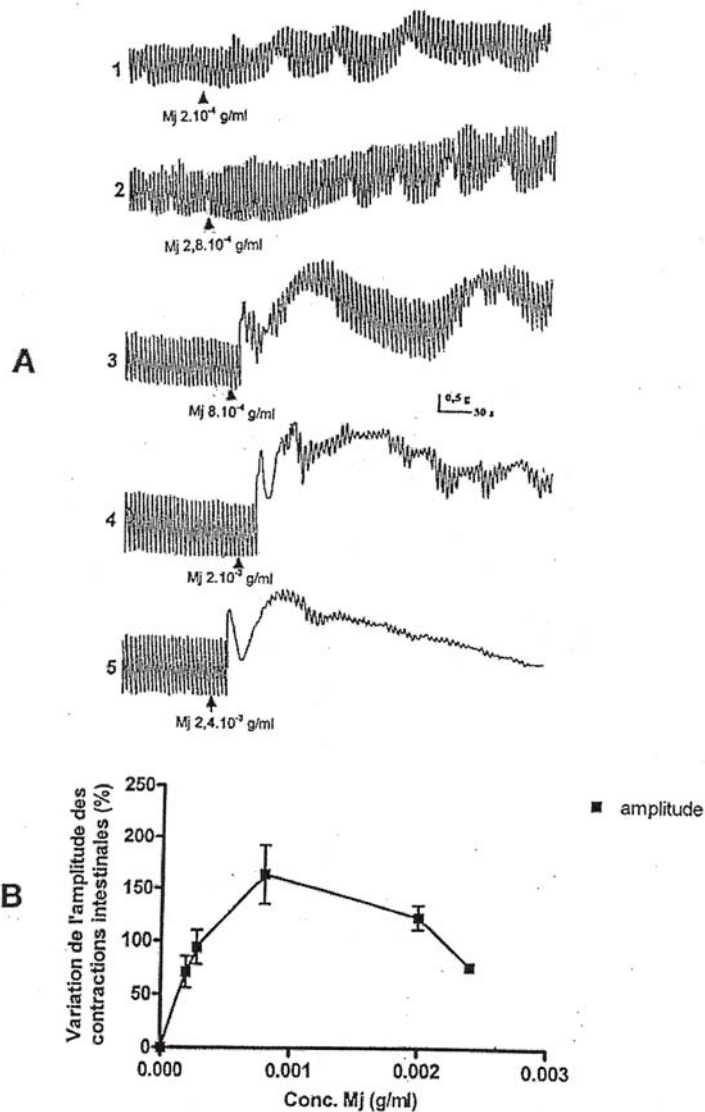


Figure 6 : Effets dose-réponse de Mj sur l'activité mécanique de l'intestin isolé de Lapin

A- Effets dose-réponse de Mj sur les contractions rythmiques de l'intestin isolé de Lapin 1 à 5 : Effets de Mj de $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml (1) $2,8 \cdot 10^{-4}$ g/ml (2) $8 \cdot 10^{-4}$ g/ml (3) $2 \cdot 10^{-3}$ g/ml et $2,4 \cdot 10^{-3}$ g/ml

B- Variation de l'amplitude des contractions rythmiques de l'intestin isolé de lapin en fonction de la concentration de Mj

Les valeurs expriment le pourcentage d'augmentation des contractions rythmiques de duodénum de Lapin par rapport à la valeur de référence (moyenne \pm SEM, n = 5)

Mj provoque une augmentation des contractions rythmiques de l'intestin qui diminue fortement à partir des concentrations supérieures à $2,4 \cdot 10^{-3}$ g/ml (doses toxiques).

3-4. Effets dose-réponse de *Mirabilis jalapa* L. (Mj) sur les contractions rythmiques du duodénum de Lapin

La **Figure 6A** représente les effets de Mj sur le duodénum de Lapin en fonction de la concentration.

Jusqu'à 2.10^{-4} g/mL de Mj, on enregistre des contractions rythmiques normales du duodénum de Lapin. De 2.10^{-4} à 8.10^{-4} g/mL de Mj, on observe une augmentation de l'amplitude des contractions rythmiques qui est suivie d'une baisse de plus en plus importante de l'amplitude des contractions entre 2.10^{-3} et $2,4.10^{-3}$ mg/mL de Mj.

Les valeurs moyennes obtenues après plusieurs expériences ($n=5$) traduisent le même phénomène (**Figure 6B**). En effet, à partir de 8.10^{-4} g/ml de Mj, on enregistre après l'augmentation de l'amplitude des contractions rythmiques du duodénum, une baisse de l'amplitude des contractions.

4. Discussion

L'extrait aqueux brut de *Mirabilis jalapa* a des effets hypotenseurs, il active l'amplitude et la fréquence respiratoires du Lapin de $2,19.10^{-3}$ à $1,75.10^{-2}$ g/kg de P.C.

De $4,27.10^{-4}$ à $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C., cette substance d'origine végétale provoque une diminution de l'amplitude des ondes P, QRS et T ainsi qu'une baisse de la fréquence du cœur du Lapin. Ces effets, ainsi que les arythmies enregistrées à $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C. de Mj sont pratiquement abolis par l'Atropine à $1,28.10^{-6}$ g/kg de P.C.

Cet extrait diminue le tonus de base de l'aorte de Cobaye entre 10^{-10} et 10^{-1} mg/mL et augmente l'amplitude des contractions rythmiques du duodénum de Lapin à partir de 2.10^{-4} g/mL.

Ces effets rappellent ceux de l'acétylcholine sur la pression artérielle, l'ECG, les vaisseaux et sur les contractions rythmiques de l'intestin. On en conclut que l'extrait aqueux de *Mirabilis jalapa* L.(Nyctaginaceae) contient des substances cholinomimétiques, ce, d'autant plus que les effets de *Mirabilis jalapa* sur l'ECG sont en grande partie abolis par l'Atropine, un antagoniste compétitif de l'Acétylcholine [2, 13-17].

Les principes actifs contenus dans *Mirabilis jalapa* pourraient agir sur le cœur, les vaisseaux et l'intestin par l'intermédiaire des récepteurs cholinergiques de type muscarinique [18- 21].

L'Acetylcholine par activation du recepteur M_2 provoque une bradycardie, une diminution de la force de contraction et une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire [22]. La diminution de la fréquence cardiaque est dû à une hyperpolarisation cellulaire consécutive à l'ouverture de canaux potassique via l'activation de la proteines G [22] tandis que la diminution de la force de contraction est liée à une diminution de l'entrée de calcium dans la cellule, probablement par inhibition de l'adenylcyclase [23]. Sur les vaisseaux l'activation des récepteurs M_3 par l'Acetylcholine induit la libération secondaire monoxyde d'azote [24-27] qui a un effet relaxant sur le muscle lisse vasculaire.

La présence de substances cholinomimétiques de type muscarinique dans l'extrait aqueux de *Mirabilis jalapa* pourrait expliquer l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoires [22].

Mirabilis jalapa (NYCTAGINACEAE) contient des substances cholinomimétiques tout comme les feuilles, de *Musanga cecropioides* (Cecropiaceae) [28], de *Caesalpinia bonduc* (Caesalpinaceae) [29], de *Jatropha gossypifolia* (Euphorbiaceae) [30], de *Mareya micrantha* (Euphorbiaceae) [31], de *Lantana camara* (Verbenaceae) [32], de *Ziziphus mauritiana* (Rhamnacées) [33] et les racines de *Swartzia madagascariensis* (Caesalpinaceae) [34], *bidens pilosa* [35] et de *Mareya micrantha* (Euphorbiaceae) [14].

Si la présence de substances cholinomimétiques paraît évidente, il convient de préciser que ces substances ont peu d'effets sur le muscle intestinal dont elles augmentent l'activité contractile qu'à des doses élevées (2.10^{-4} g/mL) proches des doses toxiques ($2,4.10^{-3}$ g/mL).

La diminution des espaces PR et RT par l'extrait aqueux brut de *Mirabilis jalapa* dans un intervalle de doses comprises entre $4,27.10^{-4}$ et $1,54.10^{-2}$ g/kg de P.C. laisse supposer la présence dans cet extrait de substances cardiotoniques aux côtés des substances cholinomimétiques.

5. Conclusion

L'étude pharmacologique de l'extrait aqueux brut de *Mirabilis jalapa* L. (Nyctaginaceae) a révélé la présence de substances cholinomimétiques comme dans de nombreuses plantes de la Pharmacopée Traditionnelle Africaine.

Cette présence de substances cholinomimétiques justifie l'utilisation traditionnelle de cette plante comme un agent laxatif et purgatif et aussi comme un produit

ocytocique. Toutefois l'extrait utilisé doit avoir une concentration relativement importante.

Il convient de fractionner cet extrait afin d'isoler les principes actifs contenus dans cette plante pour mieux caractériser leurs effets sur les organes périphériques et centraux.

Enfin, une étude toxicologique de ces principes actifs s'impose également.

Références

- [1] - B BOULLARD, Ed. ESTEM, (2001) : 636
- [2] - A. E. AKE- ASSI, Thèse de Doctorat de Troisième Cycle (2002), Université de Cocody – Abidjan.
- [3] - N. SASAKI, T. ADACHI, S. KODA et Y. OZEKI *FEBS Lett.* 568 : (2004) 159-162
- [4] - L. D. F. PAULIAN, Ed. Gautier – Villars Paris, (1967)128
- [5] - C. BOUGEROL, Ed. Karthala, Paris (1983), 179
- [6] - A BOUQUET, Ed. ORSTOM, Paris. (1969), 282
- [7] - FLORE DU CONGO BELGE ET DU RWANDA – BURUNDI (I. N. E. A.C), Volume II, Spermatophytes (1951) 610
- [8] - A. BOLOGNESI; L. POLITO; C. LUBELLI; L BARBIERI ; A. PARENTE et F. STIRPE *J. Biol. Chem.* 277 : (2002)13709-13716.
- [9] - R.N. WONG; S. H. CHAN, T. X. DONG et H. W. YEUNG, *Biochem. Int.* 28: (1992) 585 - 593.
- [10] - S.W. YANG; R. UBILLAS; J. Mc ALPINE, A. STAFFORD, D.M. ECKER, N. SASAKI, T. ADACHI, T KODA, et Y. OZEKI, *FEBS Lett.* 568 (1-3): (2004)159-162.
- [11] - R. TRICOCHÉ, R. In *Ecologie*, Tome I, Fascicule 2 (1968)257-328
- [12] - [12] H. L. HARTZELL, *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 52:(1988)165-247.
- [13] - J.F. JONES, O' LEARY, D.M. et M. PICKERING, *Exp. Physiol.* 88 (3) (2003) 329-334
- [14] - F. TRAORE, M. DOSSO, F. GUEDE-GUINA et K.J. AKA *Ethnopharmacologia* 33 : (2004) 44-59
- [15] - A. KOFFI, F. TRAORE, L. ADJOUNGOUA et F. DIAFOUKA, *Phytothérapie*, 6 : (2008) 219-227.
- [16] - L. K. KOUAKOU, J. C. K. ABO, F. TRAORE et E. E. EHILE, *Sciences & Nature*, 5 (1) : (2008) 29-37.
- [17] - A. S. NENE BI, F. TRAORE, O. S. ZAHOUI et T. Y. SORO, *Afrique Science* 4 (2) : (2008) 287-305.

- [18] - C.C. FELDER C.C. *FASEB J.* 9: (1995) 619-625
- [19] - K. RACKE et S. MATTHIESEN *Pulmo. Pharmacol Ther* 17: (2004)181-198
- [20] - A. F. ROFFEL, H. MEURS, J. ZAAGSMA, In. Progress in inflammation research. Basel Birkhäuser (2001) 63-85
- [21] - P. W. STENGEL, J. GOMEZA, J. WESS et M.L. COHEN, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292: (2000) 877-885
- [22] - A. PATHAK, M. TRAN et J-L. MONTASTRUC *La Revue du praticien* 51 (2001): 59-63
- [23] - P. LECHAT, P.F. CALVO, P.P. GUIROUD, G. LAGIER, Ph. LECHAT, B. ROUVEX et S. WEBER Ed. Masson, (1990) 745 pages
- [24] - P. J BARNES., *Eur. Respir.J.* 6: (1993)163-165
- [25] - L BURNETT, *Impotence Res.* 16: (2004) 915-919
- [26] - K.A. KUENZLI., I.L. BUXTON et M.E. BRADLEY *Br.J. Pharmacol.*, 124: (1998) 63-68
- [27] - S. MONCADA, R.M.J. PALMER R et E.A. HIGGS *Pharmacol. Res.*, 43: (1991)109-141:
- [28] - A. KAMANYI, A.B DONGMO, et M BOPELET, *Rev. Méd. Pharm. Afr.* , 9: (1995)107-117.
- [29] - Y. J DATTE. ; F. TRAORE; A. M. OFFOUMOU et A ZIEGLER *J. Ethnopharmacol.* 60 (1998):149- 155.
- [30] - A. TRAORE, Y.J. DATTE, A. M. OFFOUMOU, K.J. AKA et SAWADOGO, L.L. *Rev. Méd. Pharm. Afr.*, 13: (1999).369-376.
- [31] - J-C ABO, K.J AKA; E.E EHILE et F GUEDE — GUINA, *Revue Méd. Pharm .Afr.* 14 : (2000) 7-17.
- [32] R.G. BELETOUGRI; C.N. MOUNAGA, Y. OUEDRAOGO et L.L. SAWADOGO, *Rev. Méd. Pharm. Afr.* 15 :(2001)1-3.
- [33] A.KOFFI Thèse de Diplôme d'Etat en Pharmacie Université de Cocody Abidjan (Côte d'Ivoire) (2003)137 pages
- [34] Y.T. SORO, F. TRAORE, O.S. ZAHOU, et P.P. KONE, *Rev. Méd. Pharm. Afr.* 18: (2004) 59-70.
- [35] L. K. KOUAKOU, F. TRAORE, J. C. K. ABO et E. E. EHILE, *Afrique Science* 3 (2) : (2008b) 284-304.