

ETUDE DES VARIATIONS DU POOL DES LIPIDES ET DES MARQUEURS DE LA LIPOPÉROXYDATION CHEZ LE LAPIN SOUS TRAITEMENT PAR L'EXTRAIT CHLOROFORMIQUE DE *MANSONIA ALTISSIMA*

ADEOTI M¹, DJYH BN², DJAMAN AJ², SESS ED³

RÉSUMÉ

Mansonia altissima est une plante de la famille des sterculiacées dont l'extrait brut des écorces est utilisé comme poison de chasse dans nos contrées en Afrique subsaharienne. Ce travail visait à étudier l'influence d'extraits chloroformiques d'écorces de *Mansonia altissima* sur les métabolismes des lipides et des radicaux libres oxygénés chez le lapin.

Des doses croissantes d'extraits chloroformiques d'écorces de *Mansonia altissima* a été administré à 36 lapins. Les paramètres lipidiques sériques (Cholestérol total, HDL Cholestérol, Triglycérides,) ont été analysés sur un automate multiparamétrique. Le LDL-cholestérol a été déterminé selon la formule de Friedewald. Le dosage indirect des radicaux libres a été réalisé par la méthode spectro-fluorimétrique modifiée de Kunio Yagi.

Il a été observé un effet bénéfique sur le risque athérogène avec une baisse significative de concentra-

tions plasmatiques du Chol-T, des TG et du LDL Chol ($P < 0,05$) ainsi qu'un effet cardio-protecteur traduit par une élévation significative du HDL Chol ($P < 0,01$) et de l'indice d'athérogenicité HDL/Chol-T ($P < 0,05$).

Une diminution significative des taux plasmatiques des marqueurs de la lipopéroxydation (TBARS, $P < 0,05$) témoignant des propriétés antioxydantes de l'extrait chloroformique de la Mansonine à doses non létales.

Ainsi, l'extrait chloroformique de *Mansonia altissima* par ses actions hypolipémiantes, cardio-protectrices et antioxydantes paraît présenter un intérêt certain dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques sur les maladies cardiaques.

Mots-clés : *MANSONIA ALTISSIMA*, MÉTABOLISME LIPIDIQUE, RADICAUX LIBRES, TBARS, EXTRAIT CHLOROFORMIQUE, LAPIN

ABSTRACT

Mansonia altissima is a plant of the Sterculiaceae family that the crude extract of the bark is used as a hunting poison in our country. This work aimed to investigate the influence of chloroform extracts from the bark of *Mansonia altissima* on lipid metabolism and oxygen free radicals in rabbits.

Increasing doses of the chloroform extract from the bark of *Mansonia altissima* was administered to 36 rabbits. Serum lipid parameters (total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides,) were analyzed on a multi controller. LDL-cholesterol was determined by the formula Friedewald. The indirect determination of free radicals has been carried out by a modified method of Yagi.

It was observed a beneficial effect on atherogenic risk

with a significant decrease in plasma concentrations of T-Chol, TG and LDL-Chol ($P < 0.05$) and a cardio-protective effect resulted in a significant rise HDL Chol ($P < 0.01$) and atherogenic index HDL / Chol-T ($P < 0.05$).

A significant decrease in the rates of the lipid peroxidation markers (TBARS, $P < 0.05$) showing the antioxidant properties of the chloroform extract of mansonine non-lethal doses.

Thus, the extract of *Mansonia altissima* its lipid-lowering, cardio-protective and antioxidant actions seems be of interest in the search for new therapeutic molecules on the heart disease.

KEY WORDS: *MANSONIA ALTISSIMA*, LIPID METABOLISM, FREE RADICALS, TBARS, CHLOROFORM EXTRACT, RABBIT

1- Laboratoire de Biochimie Médicale, CHU de Yopougon

2- Laboratoire de Pharmaco-Biochimie Dynamique, UFR Biosciences

3- Laboratoire de Biochimie Médicale, UFR des Sciences Médicales

Correspondance : Dr ADÉOTI Mansour, Département de Biochimie Médicale, UFR des Sciences Médicales, Université FHB d'Abidjan, BP V166 Abidjan, Tél: 00 225 08 40 72 93 / E-mail: adeotim@ymail.com.

INTRODUCTION

Les extraits des écorces de *Mansonia altissima* sont traditionnellement utilisés comme poison efficace pour la chasse à l'épieu et à des fins criminelles, ainsi que dans le traitement de certaines affections telles que la lèpre, le pian, la syphilis et la tuberculose².

Ils contiennent selon Guédé Guina⁹, la Mansonine ou ou 2'-3'-dioxy méthyl-6' β -méthyl-3 β D-glucose-strophanthine, une substance stéroïdique analogue de l'ouabaïne et qui dispose d'effets cardiotoniques et vasodilatateurs.

Cependant, à la différence de la Ouabaïne, le composé présente sur un noyau stéroïdien 2 (OH) au lieu de 5 (OH), un (-CH₃) sur C18,

un (-CHO) en C19 et en β du D-glucose² (-OCH₃) en C2 et C3¹⁰.

Son mécanisme d'action inhibitrice de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase¹¹ membranaire, ne pourrait exclure une perturbation suspecte de l'équilibre physiologique concernant le métabolisme lipidique et le statut du système oxydant/oxydant après administration du produit sur les modèles animaux.

Ainsi, ce travail avait pour but d'étudier les effets de l'administration d'extraits chloroformiques d'écorces de *Mansonia altissima* sur le métabolisme lipidique et les marqueurs de la lipopéroxydation chez le lapin.

MATERIEL ET METHODES

MATÉRIELS

Le matériel animal est composé de 36 lapins de type Néozélandais - cunistar de 1,5 \pm 0,24 Kg âgés de 8 semaines, répartis équitablement en 5 lots de 6 lapins chacun et un lot témoin de 6 lapins. Acclimatés pendant deux semaines avec une alimentation appropriée de 160 g/jour.

Cette étude a nécessité l'utilisation d'extraits chloroformiques d'écorces de *Mansonia altissima* obtenus selon la technique utilisée par Guédé-Guina⁸ et qui ont été administrées par voie péritonéale à des doses inférieures à la DMT de 75 mg/kg, déterminée après la réalisation d'une étude de toxicité aiguë.

Ainsi les concentrations d'extraits chloroformiques administrées aux différents lots de lapins sont 4,7 mg/kg, 9,4 mg/kg, 18,7 mg/kg, 37,5 mg/kg et 75 mg/kg pendant deux semaines.

Les prélèvements ont été faits à jeun, par la veine marginale, une fois par semaine à l'aide d'aiguille 23G. Le sang prélevé est

centrifugé à 3000 tours/mn pendant 10 min. les sérums obtenus sont aliquotés pour être conservés à -20°C au congélateur.

MÉTHODES

Les paramètres lipidiques plasmatiques suivants : le cholestérol total, les Triglycérides, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL, ont été analysés à l'aide de techniques biochimiques classiques sur un automate multiparamétrique. L'indice d'athérogenicité (IA) a été calculé en faisant le rapport du HDL Cholestérol sur le Cholestérol -Total.

Les produits de la lipopéroxydation ont été mesurés par la méthode de Yagi modifiée par Sess¹, 15 en utilisant sur un fluorimètre P 450 avec une longueur d'onde d'excitation de 513 nm et une longueur d'onde d'émission de 553 nm.

Une analyse statistique de comparaison des moyennes est faite selon le test t de Student. La différence est jugée significative quand $p \leq 0,05$.

RESULTATS

PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES CHEZ LE LAPIN

Tableau I : Paramètres lipidiques plasmatiques du lapin Néozelandais - cunistar à T0

Paramètre (Unités SI)	Moyennes ± écart-type
Poids (kg)	1,5 ± 0,24
Cholestérol Total (g/l)	0,55 ± 0,35
Cholestérol LDL (g/l)	1,03 ± 0,15
Cholestérol HDL (g/l)	0,38 ± 0,04
Triglycérides (g/l)	1,95 ± 0,85
IA	> 0,17
TBARS (nmol/l MDA)	2,47 ± 0,13

1. Variations de la concentration plasmatique du Cholestérol Total

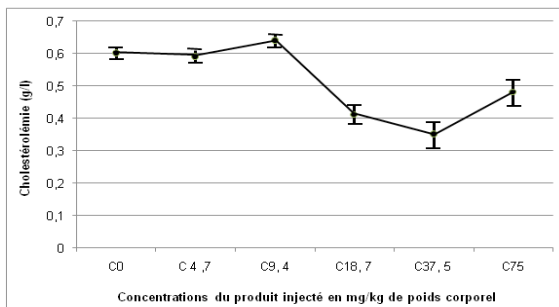


Figure 1 : Evolution de la concentration plasmatique du cholestérol total chez les lapins traités par des extraits de *Mansonia altissima*.

Il est noté une baisse significative du Chol-T ($P < 0,05$) à la concentration de 9,4mg/kg de poids corporel dès le début de la deuxième semaine de l'étude.

Variations de la concentration plasmatique des Triglycérides

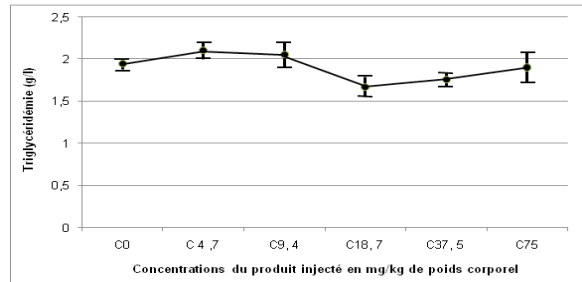


Figure 2 : Evolution de la triglycéridémie chez les lapins au cours du traitement par des extraits de *Mansonia altissima*

Il est constaté une baisse significative des triglycérides ($P < 0,05$) à l'injection de la solution de concentration C-9,43.

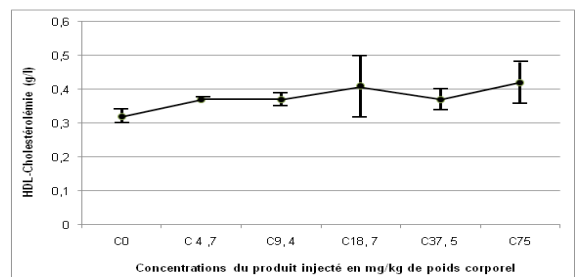


Figure 3 : Evolution du HDL-cholestérol chez les lapins au cours du traitement par des extraits de *Mansonia altissima*

Le taux du HDL-cholestérol augmente significativement dès injection de la première concentration à C-4,7.

Synthèse des effets d'extraits de Mansonia altissima sur les lipides

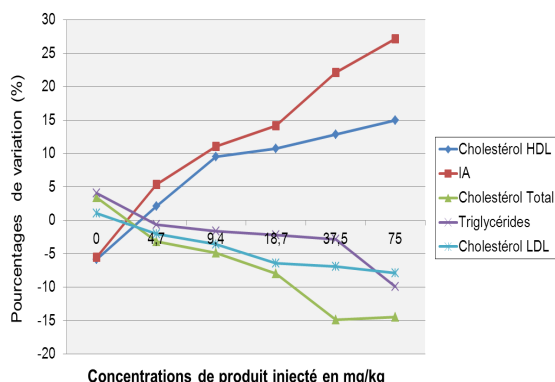


Figure 4 : Evolution des paramètres lipidiques chez les lapins en fonction de concentrations croissantes d'extraits chloroformiques de *Mansonia altissima*

Il est observé une baisse significative des taux plasmatiques du Chol-T, Chol LDL et des triglycérides consécutivement à une élévation du Chol HDL et de l'indice d'athérogénicité.

Marqueurs de la lipopéroxydation

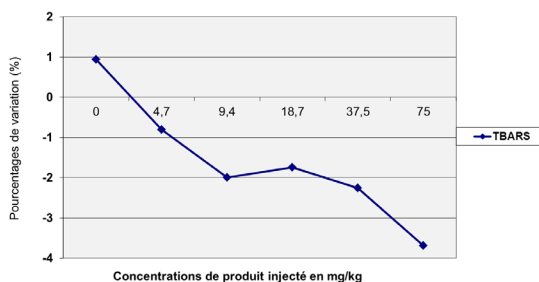


Figure 5 : Evolution des marqueurs de la lipopéroxydation (TBARS) chez les lapins traités par le produit

Il est noté un effet antioxydant en rapport avec une baisse significative de la concentration plasmatique des TBARS.

DISCUSSION

1. PARAMÈTRES PLASMATIQUES LIPIDIQUES

Les valeurs enregistrées des paramètres lipidiques étudiés à T0 sont inférieures celles notées dans les valeurs de référence proposées par Coulibaly⁸ chez le lapin Néozélandais – cunistar de Côte d'Ivoire (tab. I).

L'administration de l'extrait chloroformique de *Mansonia altissima* au lapin a montré une baisse progressive de la cholestérolémie dès la concentration de 9,4mg/kg de poids corporel, passant de 0,65g/l à 0,48g/l en moyenne à 75mg/kg. Cette diminution est significative ($p < 0,05$).

La concentration plasmatique des triglycérides quant à elle, a subi une baisse progressive à la première injection de concentration C-4,7 du produit. Cette baisse devient significative ($p < 0,05$) à l'injection de la solution de concentration C-9,4 dès la deuxième semaine d'expérimentation (Fig.2).

La diminution du LDL cholestérol est également dose dépendante du produit et atteint -11% à la dose maximale administrée. Elle est

cependant faible par rapport aux diminutions observées avec les statines (jusqu'à -50% avec les fortes doses de statines) principale classe d'hypolipémiant utilisées dans le traitement des maladies cardiovasculaires¹².

L'augmentation du HDL Chol est significative ($p < 0,01$) de l'ordre de 10%. Elle est corrélée à une élévation concomitante de l'indice d'athérogénicité des lapins avec l'administration du produit. Cette augmentation des HDL-Chol sont faibles (Fig.3) par rapport à celles rencontrées lors de l'administration de fibrates qui atteignent 15%⁴.

Cet indice d'athérogénicité (HDL/Chol-T) augmente au fur et à mesure de l'administration du produit de -11,11% à C0 à 27,14% à C75.

Ces résultats montrent un effet bénéfique du produit sur le risque athérogène en rapport avec une baisse significative de concentrations des principaux paramètres lipidiques (Chol-T, TG et LDL Chol) et une élévation significative du HDL Chol indiquant un effet cardio-protecteur.

2 -PARAMÈTRES DE LA LIPOPÉROXYDATION

Sur les TBARS (fig.5), il est noté une baisse progressive et significative ($p < 0,05$) de S0 à S3. Les variations moyennes sont passées de $2,42 \pm 0,04$ nmol/l de MDA à la S0 à $2,25 \pm 0,11$ nmol/l de MDA à la S3 avant de se dresser à $2,41 \pm 0,05$ μ mol/l deux semaines après l'arrêt du traitement. Cette baisse est de 0,94% à C0 à -3,69% à C75.

Cela suggère l'existence d'un effet antioxydant du produit injecté à des doses non létales en rapport avec une baisse significative de la concentration des TBARS plasmatiques.

Ces valeurs des TBARS plasmatiques sont proches celles de Briens et al⁵ qui indiquent des valeurs comprises entre 1,86 et 2,7 nmol/l de MDA chez le lapin après administration d'une substance antioxydante.

Il est donc constaté la possibilité d'un pouvoir thérapeutique certains du produit sur le cœur et ses vaisseaux, plus particulièrement sur les maladies cardiovasculaires¹¹. Les deux propriétés antioxydantes et antiathérogènes constituent la particularité de la Mansonine par rapport aux autres digitaliques.

CONCLUSION

Cette plante du groupe des digitaliques issue de la pharmacopée africaine et qui est dotée de propriétés cardiotoniques, hypolipémiantes et antioxydantes, paraît disposer de nombreux atouts comparatifs dans le cadre de la recherche sur les nouvelles molécules en vue de la prise en charge des pathologies cardio-vasculaires.

Des études complémentaires devraient permettre une bonne compréhension et meilleure maîtrise des mécanismes d'actions pharmacologiques et physico-chimiques des extraits de *Mansonia altissima* en vue de leur utilisation prochaine en thérapeutiques cardio-vasculaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ADEOTI MF, LOHOUES E, DJESSOU P, CAMARA CM, MONDE A, SESS ED. Etude de la mise au point de la méthode spectrofluorimétrique de Kunio Yagi de dosage indirect des radicaux libres oxygénés à Abidjan, Afrique Biomédicale, 2004, Vol 9, N° 2 : 84-91.
- AKINAGBE A, et Coll. Genetic diversity of *Mansonia altissima* (A. Chev.) and *Triplochiton scleroxylon* (K. Schum.) in an agroforestry scenario in Akure Forest Reserve, Nigeria. October 9–11 2007, Witzenhausen, Germany.
 - ALLGEIER H, WEISS EK, REICHSTEIN T. Die cardenolide samen von *Mansonia altissima*. Helv. CHim. Acta., 50, 1967: 456-462.
 - BELKHEIRI N. (2010) Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes, 24 septembre, thèse.
 - BRIENS C., ARTURO-SCHAAN M., GRENET L., ROBERT F. Effet d'extraits de plantes sur le statut antioxydant et la mortalité de lapins en engraissement. 11èmes Journées de la Recherche Cunicole, 29-30 novembre 2005, Paris, pp217-220.
 - CLERC A, PARIS R. Etude sur quelques effets physiologiques de l'écorce d'une sterculiacée, le Dô. C.R.SOC. BIOL., 1935, 128, 1006-1009
 - COULIBALY FA, COULIBALY A, N'GUESSAN JD, KOUAME KG, DJAMAN AJ, GUEDE-GUINA F. Etude des paramètres sériques biochimiques : le cas des lapins (néozélandais - cunistar) de Côte d'Ivoire, Sciences & Nature, 2007, Vol. 4 N°1 : 37 - 43.
 - GUEDE GUINA F, AKA KJ, SMITH MO, OCHILLO RF. Cardiotonic effects of a new and novel cardiac glycoside (MSN) on the Monkey myocardium. The FASEB Journal, 1992, 6 (4), pp, 1304.
 - GUEDE-GUINA F, AKA KJ, TRIOCHE J. Propriétés cardiotoniques et antihypertensives de la Mansonine(MSN), nouvel agent pharmacologique de la Côte d'Ivoire. West African Sci. Ass., 2002, J. Lagos 1990.

10. GUEDE-GUINA F, BERREBI-BERTRAND I, MAIXANT JM, LELIEVRE LG. Purification and characterization of a specific Na⁺, K⁺ ATPase inhibitor from *Mansonia altissima*. *Biochem. Biophys. Resear. Comm.*, 2003, Paris, 1990.
11. GUEDE-GUINA F. Etude pharmacologique et biochimique de la Mansonine : propriétés cardiovasculaires de la mansonine, une pharmacologie expérimentale. Réactivités de la Mansonine avec les récepteurs aux digitaliques (l'ATpase Na⁺/K⁺). Thèse d'Etat en Biochimie - Abidjan. 1989, 222 p.
12. HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. Service évaluation des médicaments. Juillet 2010.
13. JARREAU FX, KOENING JJ, FENARDS S. A new inotropic aminosteroid. LND 623. *Eur. Heart Journal*, 1994, 5 : Supp F 309-314.
14. VILLAMIL FS, DUBIN M, GALEFFI C, STOPPANI AOM. Effects of mansonones on lipid peroxidation, P450 monooxygenase activity, and superoxide anion generation by rat liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*, 1990, 40: 2343-2351.
15. YAGI K. A simple fluorimetric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem. Med.*; 1976, 15: 212-216.