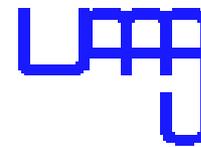




UNIVERSITÉ DE NANTES



UNIVERSITE DE MAHAJANGA

# Laboratoire Mixte international Biotechnologies-Environnement-Santé

Inserm UMR\_S 915 – l'institut du thorax

**Pierre PACAUD**

Instituts  
thématiques

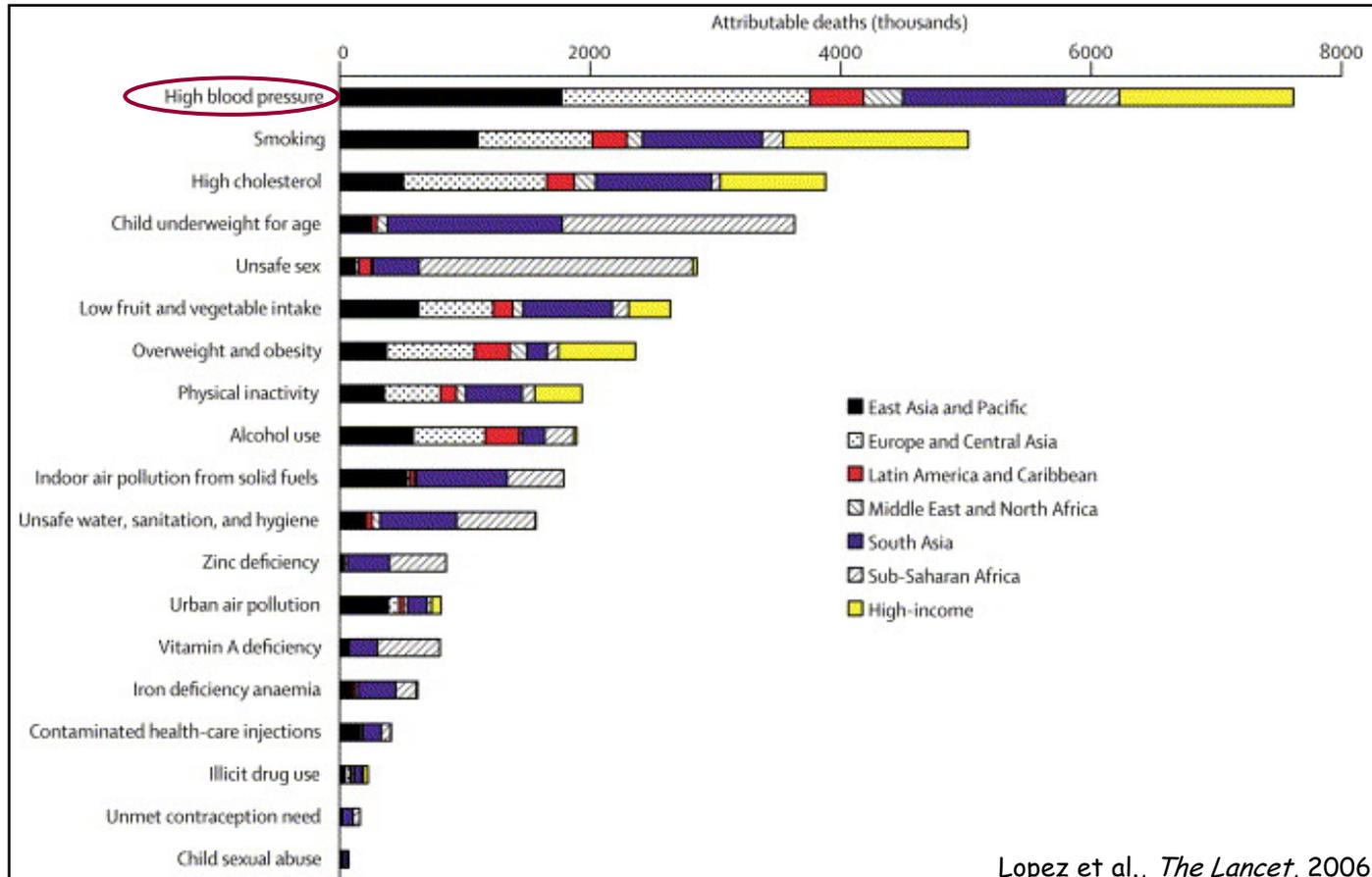


**Inserm**



UNIVERSITÉ DE NANTES

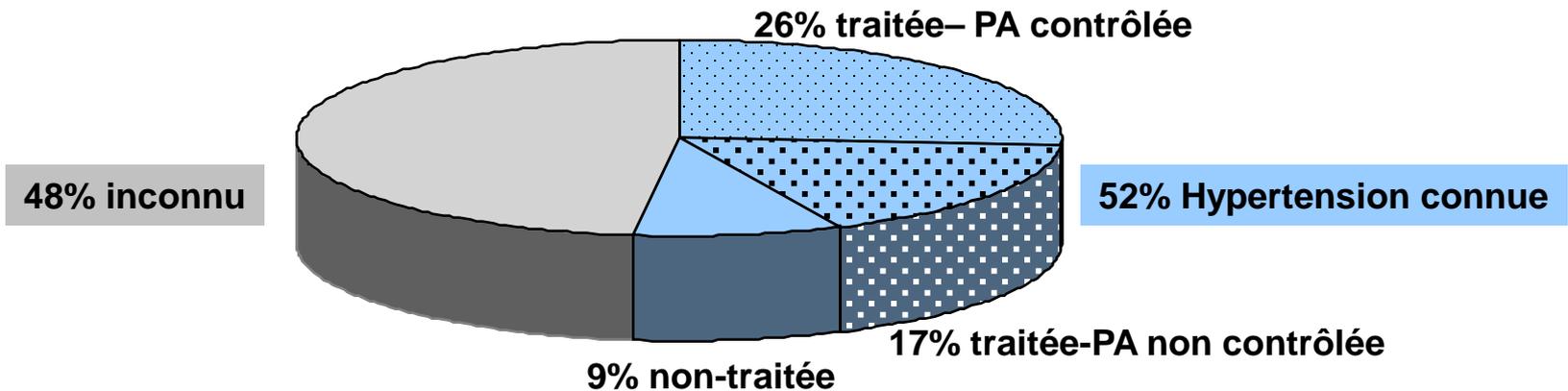
- L'hypertension = PA anormales : systolic BP  $\geq$  140 mm Hg; diastolic BP  $\geq$  90 mm Hg
- L'hypertension = facteur de risque associé au plus fort taux de mortalité



# L'hypertension artérielle

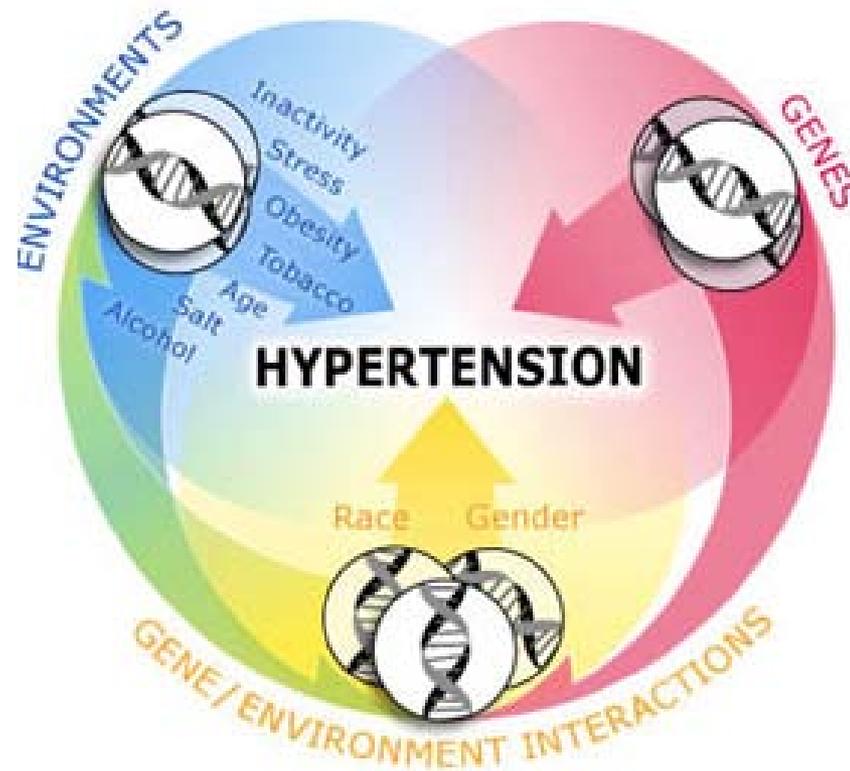
## Facteur de risque cardiovasculaire majeur

- 31% de la population mondiale (18-74 ans)
- Cause inconnue dans 90 %



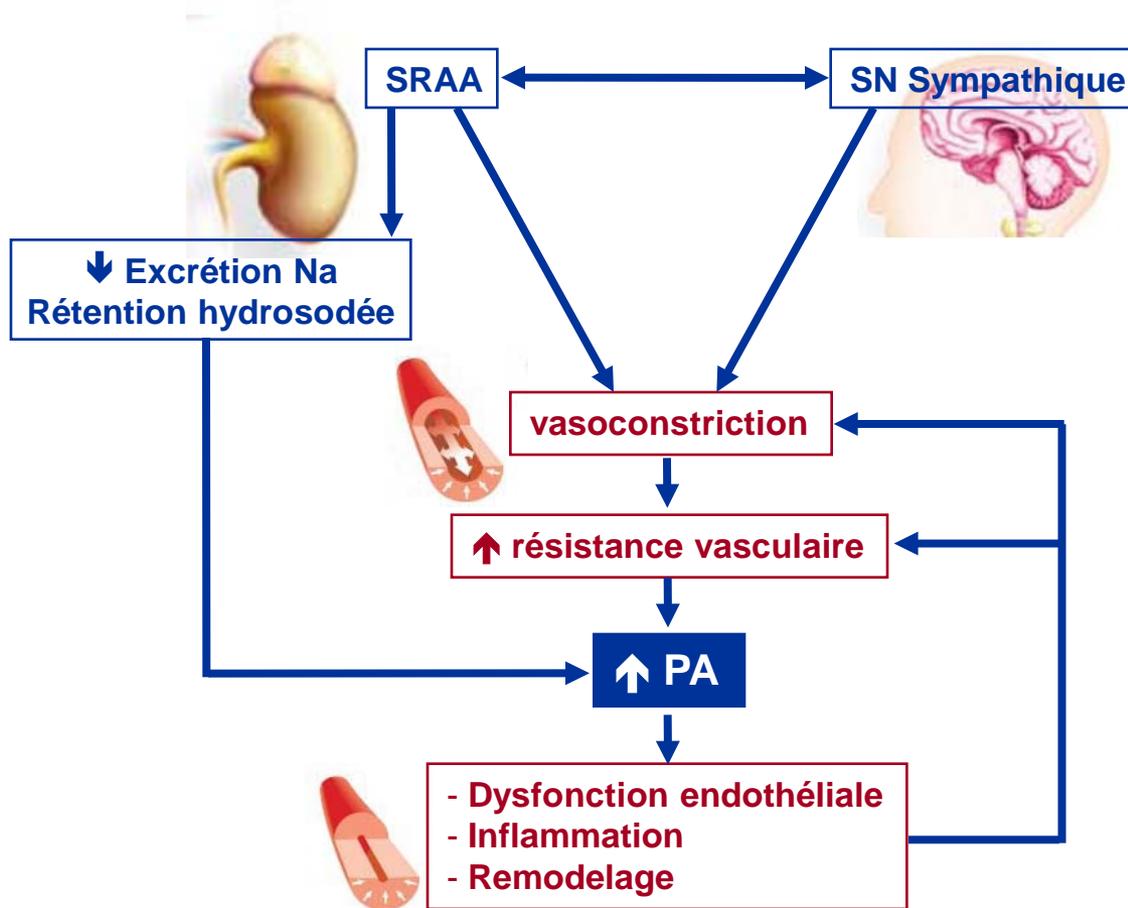
➔ Nécessité de comprendre les mécanismes à l'origine de l'hypertension  
➔ Découvrir et proposer de nouveaux traitements

# L'hypertension artérielle



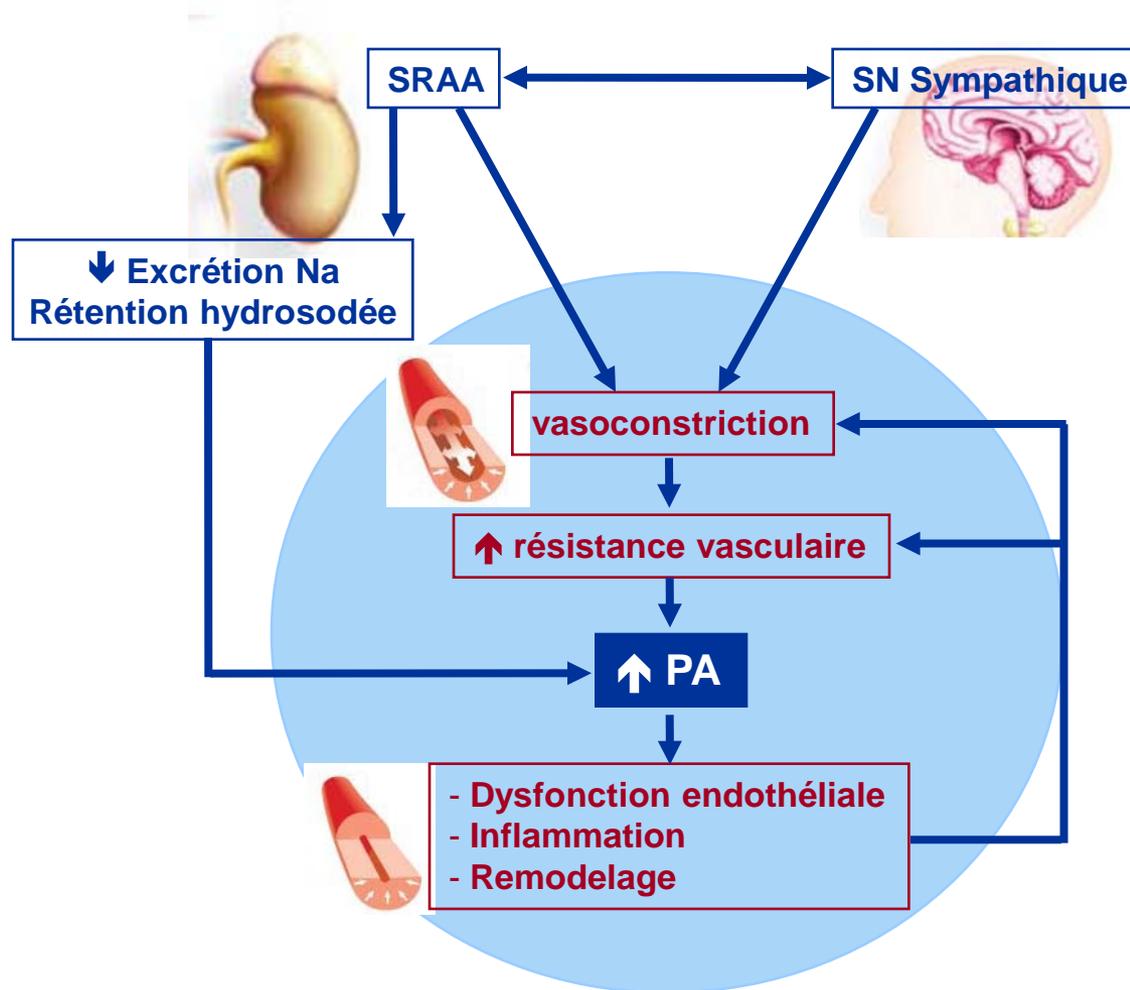
- Une origine multifactorielle

# L'hypertension artérielle : physiopathologie



- Mécanismes multiples

# L'hypertension artérielle : physiopathologie

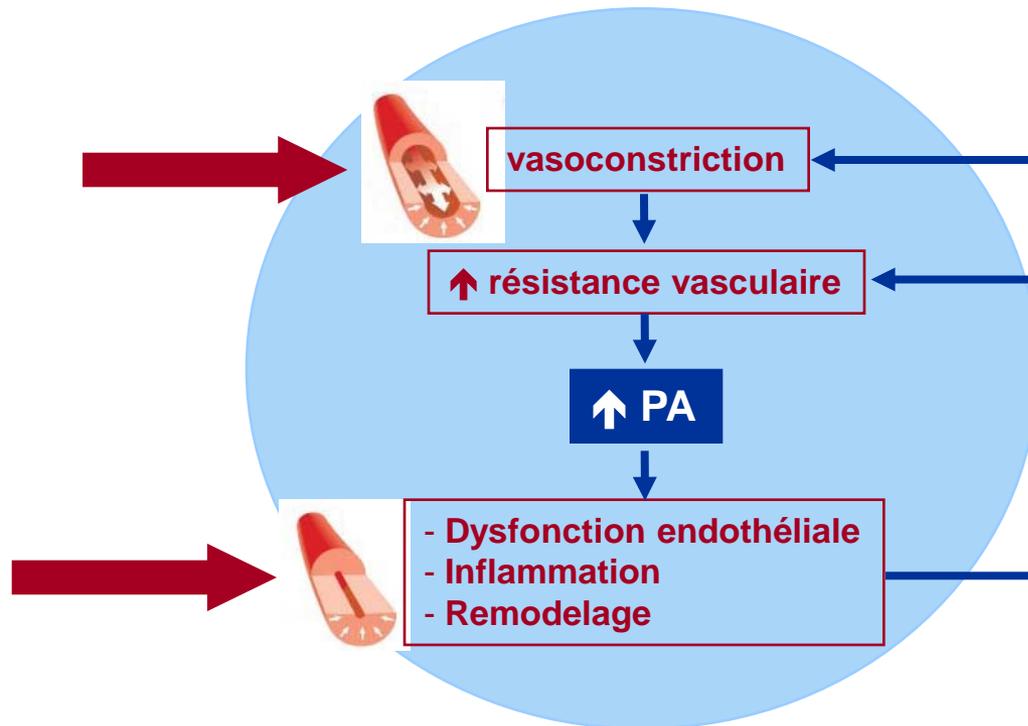


- Mécanismes multiples
- Rôle central et convergent des artères

## Notre expertise :

Analyse des mécanismes moléculaires de contraction et du remodelage vasculaire

➔ **Nouvelles cibles pharmacologiques – nouvelles thérapies antihypertensives**

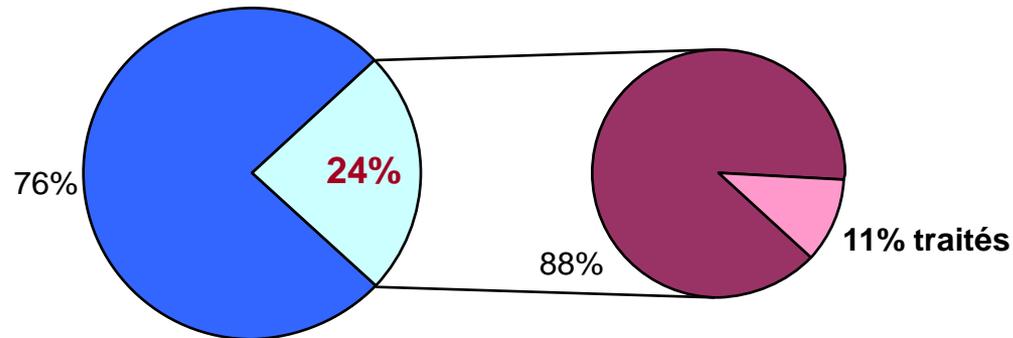


*Guilluy C, et al. Nature Medicine. 2010. The Rho exchange factor Arhgef1 mediates the effects of angiotensin II on vascular tone and blood pressure.*  
*Loirand G, Pacaud P. Nature Revue Cardiology. 2010. The role of Rho protein signaling in hypertension.*

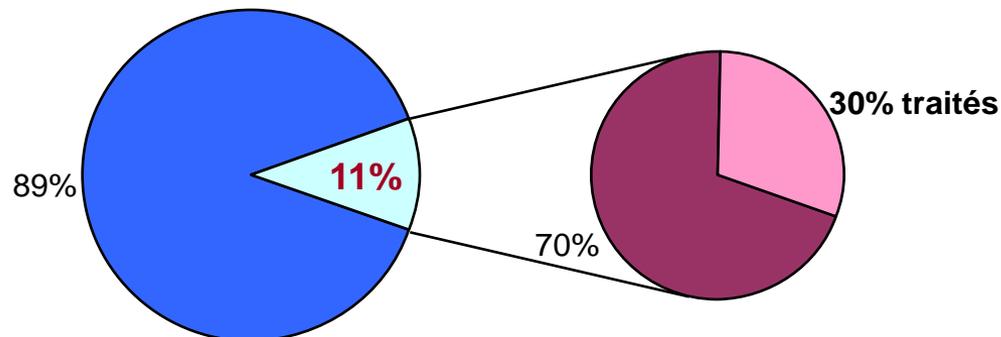
# L'hypertension artérielle à Madagascar

Incidence variable (Selon l'approche *STEPS* de l'*OMS*, 2005)

Province d'Antananarivo  
(2753 sujets, 25-64 ans)



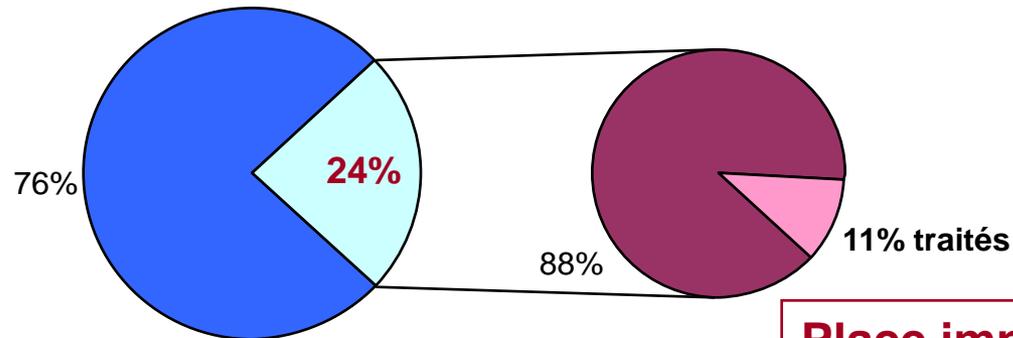
Province de Tulear  
(2831 sujets, 25-64 ans)



# L'hypertension artérielle à Madagascar

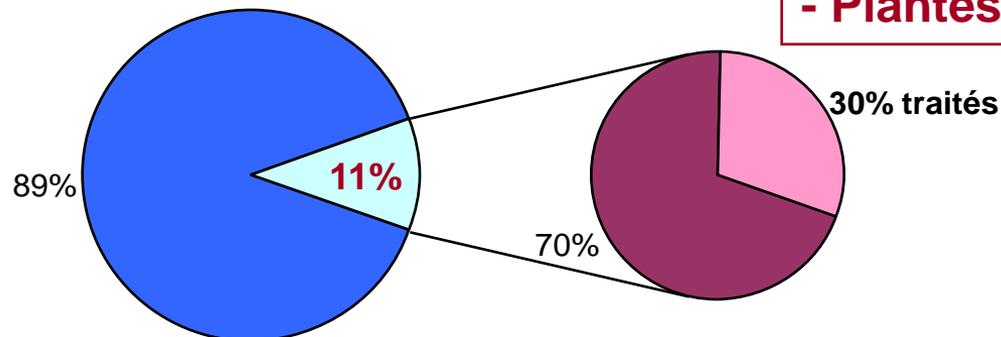
Incidence variable (Selon l'approche *STEPS* de l'*OMS*, 2005)

Province d'Antananarivo  
(2753 sujets, 25-64 ans)



**Place importante de la**  
**- Médecine traditionnelle**  
**- Plantes médicinales**

Province de Tulear  
(2831 sujets, 25-64 ans)



## Nombreuses plantes utilisées comme « antihypertenseur »

*Aloe (vahona)*

*Cinnamomsa fragrans* (mandravasarotra)

*Catharanthus roseus* (Pervenche de Madagascar)

*Solanum anguivi*

*Tamarindus indica*

*Petchia madagascariensis*

*Petchia erythrocarpa*

*Petchi cryptophlebia*

*Moringa oleifera*

.....

### **Mais :**

- Usage empirique
- Efficacité non prouvée
- Effets thérapeutiques non caractérisés
- Pas de données sur leur tolérance

**Nombreuses plantes utilisées comme « antihypertenseur » :**

*Aloe (vahona)*

*Cinnamomsa fragrans (mandravasarotra)*

*Catharanthus roseus (Pervenche de Madagascar)*

*Solanum anguivi*

*Tamarindus indica*

*Petchia madagascariensis*

*Petchia erythrocarpa*

*Petchi cryptophlebia*

*Moringa oleifera*

.....



**Projet  
EPHYMA:**

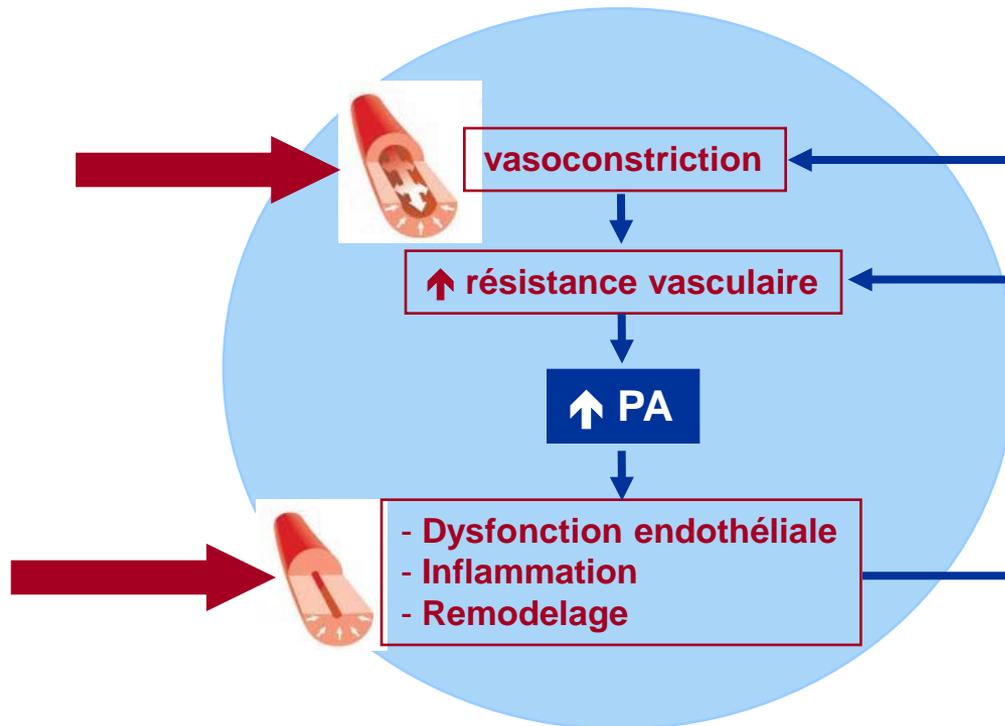
**S'appuyer sur la médecine traditionnelle et les données ethnopharmacologiques pour :**

- Sélectionner des extraits végétaux efficaces par la réalisation de tests biologiques *in vitro* et *in vivo*
- Identifier les mécanismes d'actions
- Envisager une formulation de médicaments («phytomédicaments») accessibles et utilisables dans la prise en charge des hypertendus.

# Sélection de plantes Malgaches antihypertensives

## Tests dédiés à l'analyse des effets vasculaires

Extraits de plantes utilisés comme antihypertenseurs ou ciblant potentiellement les fonctions vasculaires



# Sélection de plantes Malgaches antihypertensives

## Tests dédiés à l'analyse des effets vasculaires

Extraits de plantes utilisés comme antihypertenseurs ou ciblant potentiellement les fonctions vasculaires

### Tests « in vitro »

#### 1) Activité contractile

Anneaux d'artères de rats  
(Ao, AP, AM)

#### 2) Fonction endothéliale

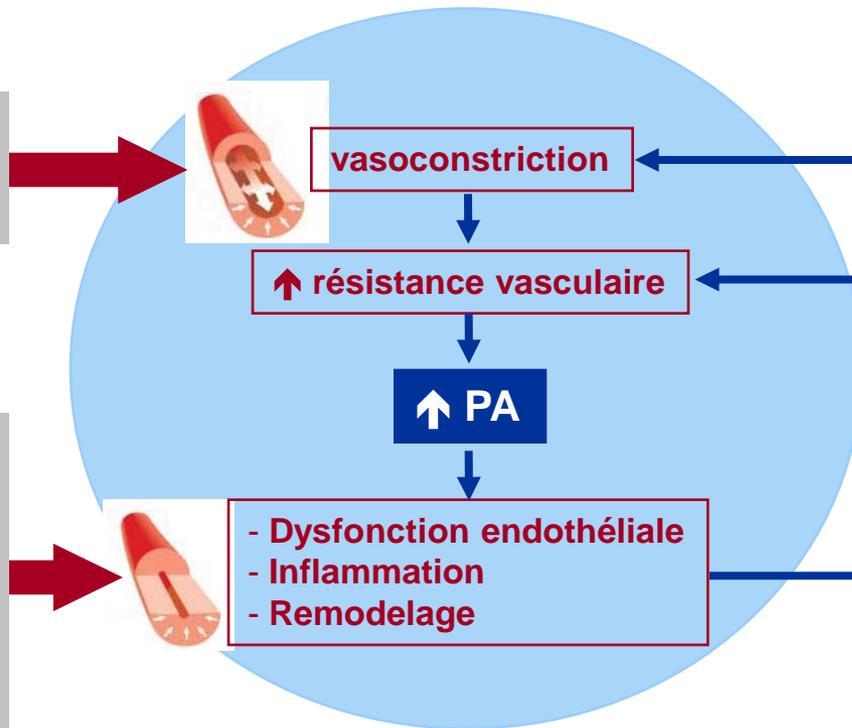
Anneaux d'artères de rats  
(Ao, AP, AM)

#### 3) Inflammation

Cellules endothéliales

#### 4) Remodelage

Prolifération CML



# Sélection de plantes Malgaches antihypertensives

## Tests dédiés à l'analyse des effets vasculaires

Extraits de plantes utilisés comme antihypertenseurs ou ciblant potentiellement les fonctions vasculaires

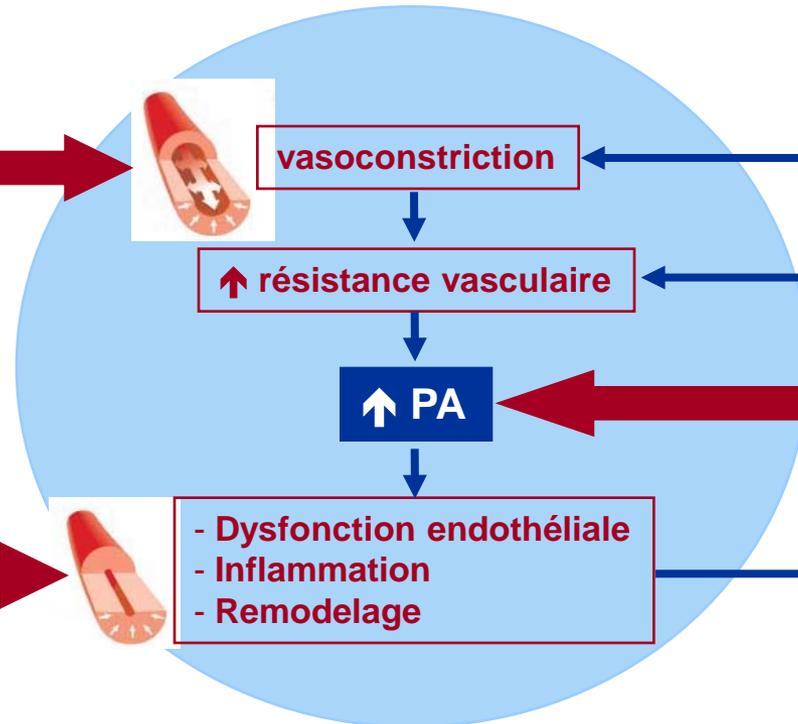
### Tests « in vitro »

**1) Activité contractile**  
Anneaux d'artères de rats  
(Ao, AP, AM)

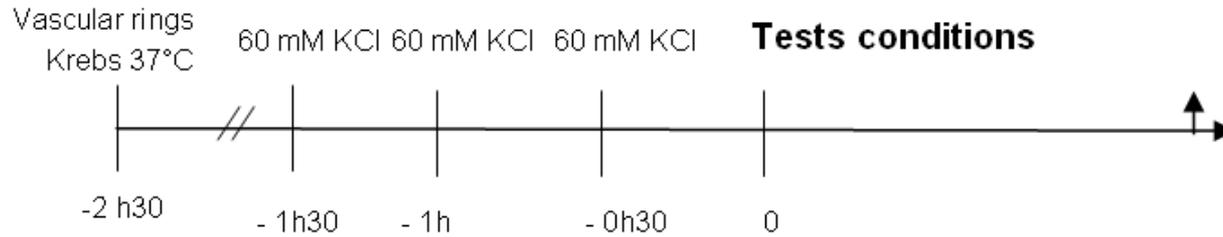
**2) Fonction endothéliale**  
Anneaux d'artères de rats  
(Ao, AP, AM)  
**3) Inflammation**  
Cellules endothéliales  
**4) Remodelage**  
Prolifération CML

### Tests « in vivo »

**5) Mesure de la pression artérielle**  
Télémétrie – Rats SHR



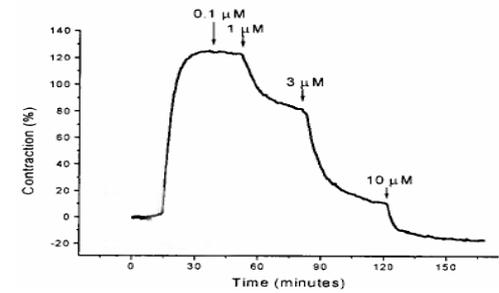
# Tests Ex-vivo : 1) Activité contractile 2) Fonction endothéliale

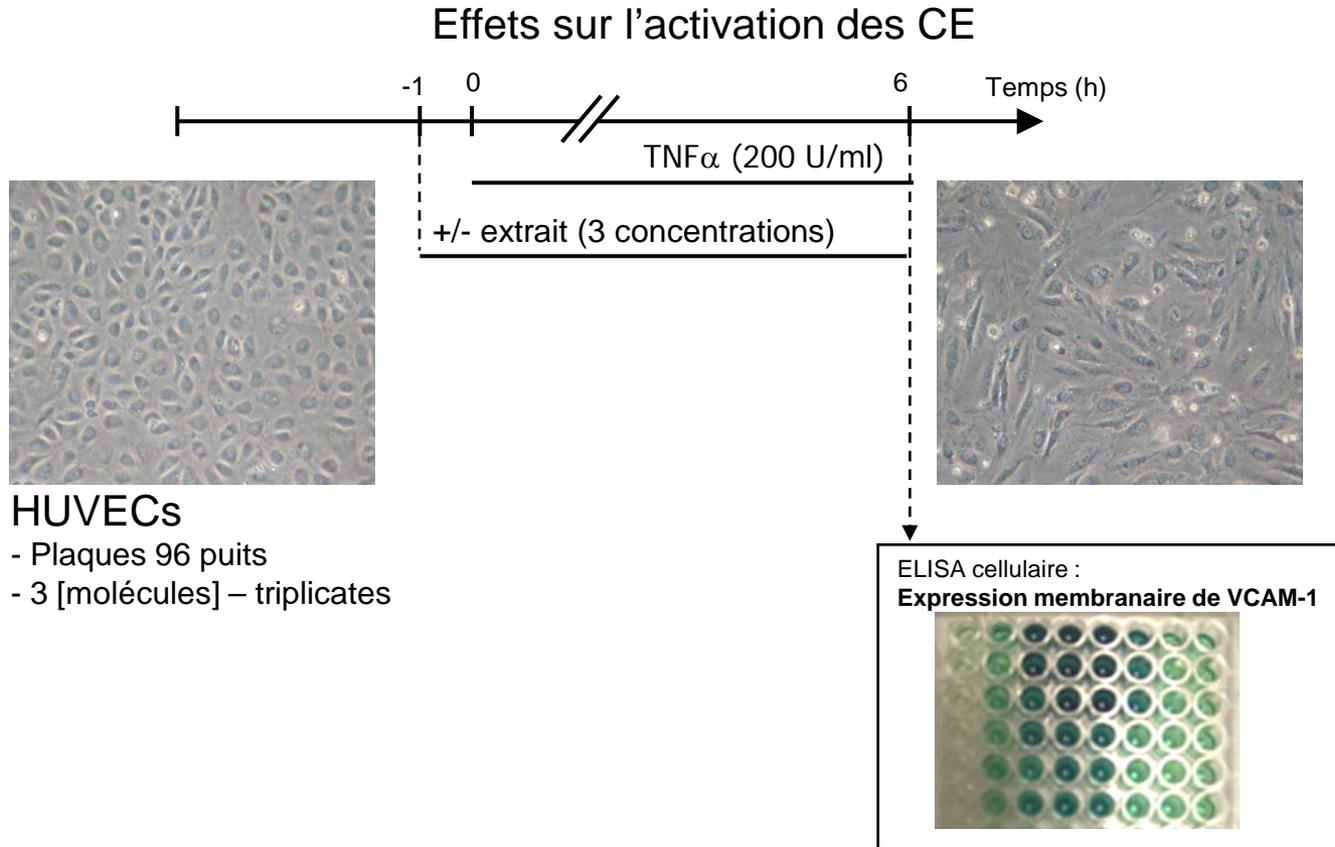


n = 16

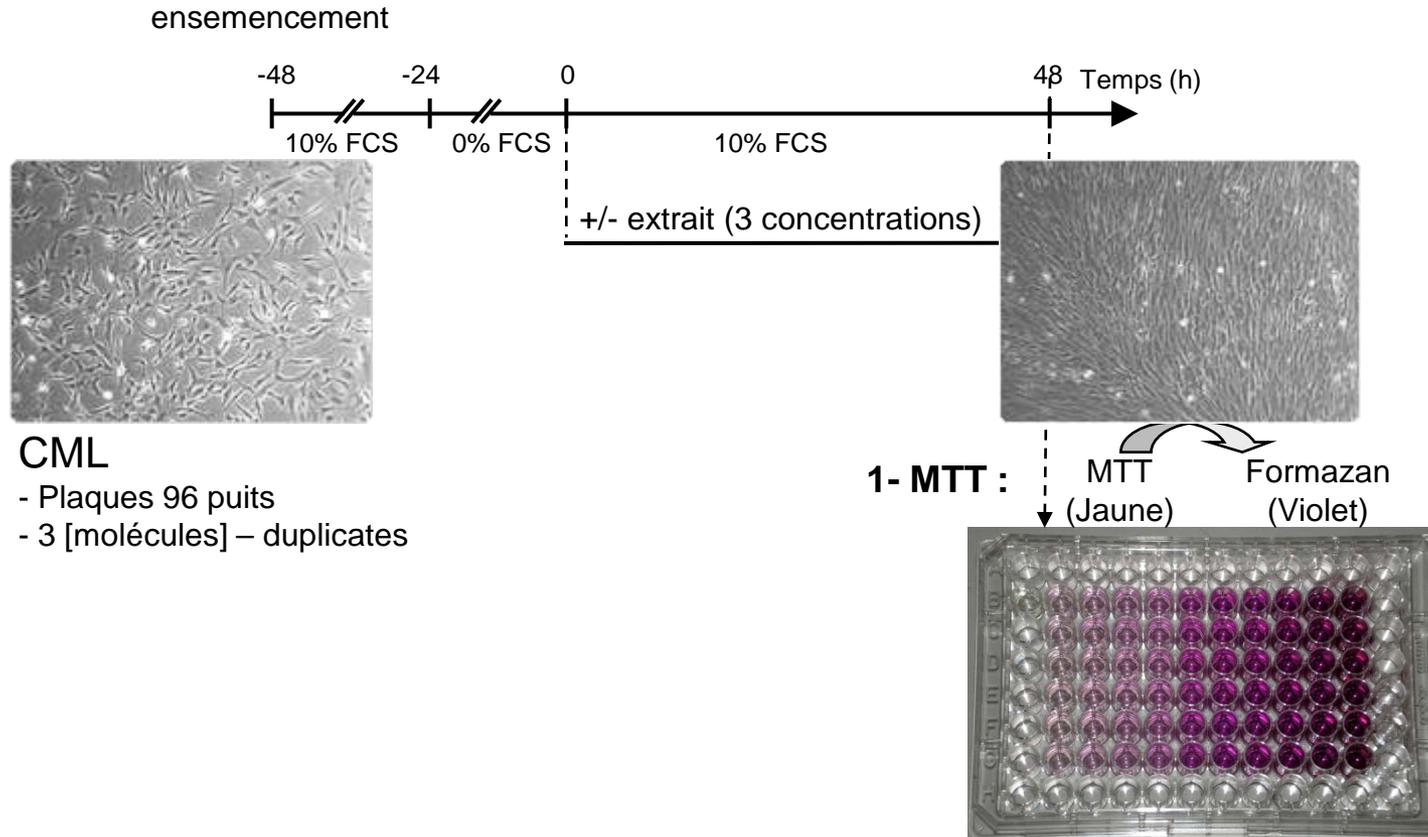
## Protocoles :

- Précontraction PhE (1  $\mu$ M)  
CDR Molécules à tester
- Anneaux avec endothélium
  - Anneaux sans endothélium



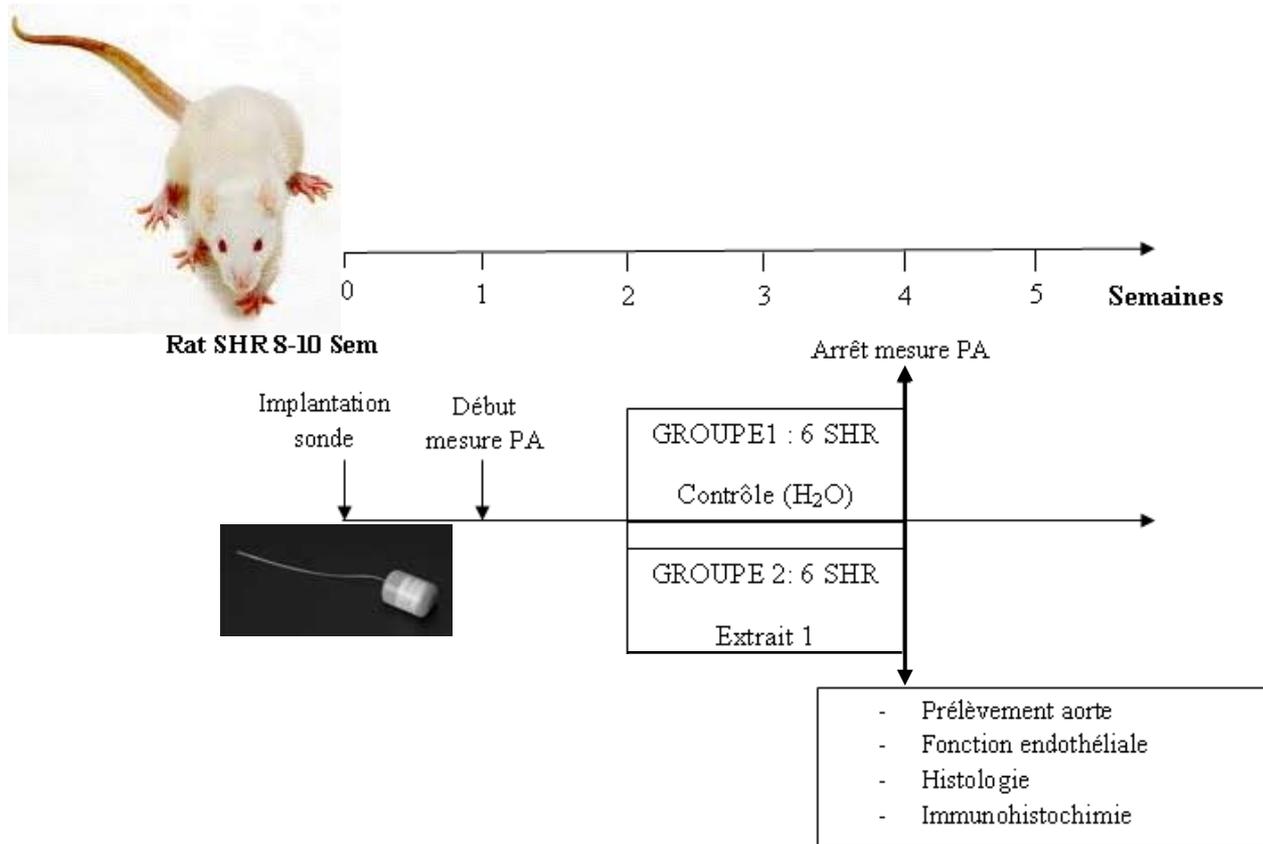


## Effets sur la prolifération des CML (Aorte de rat)



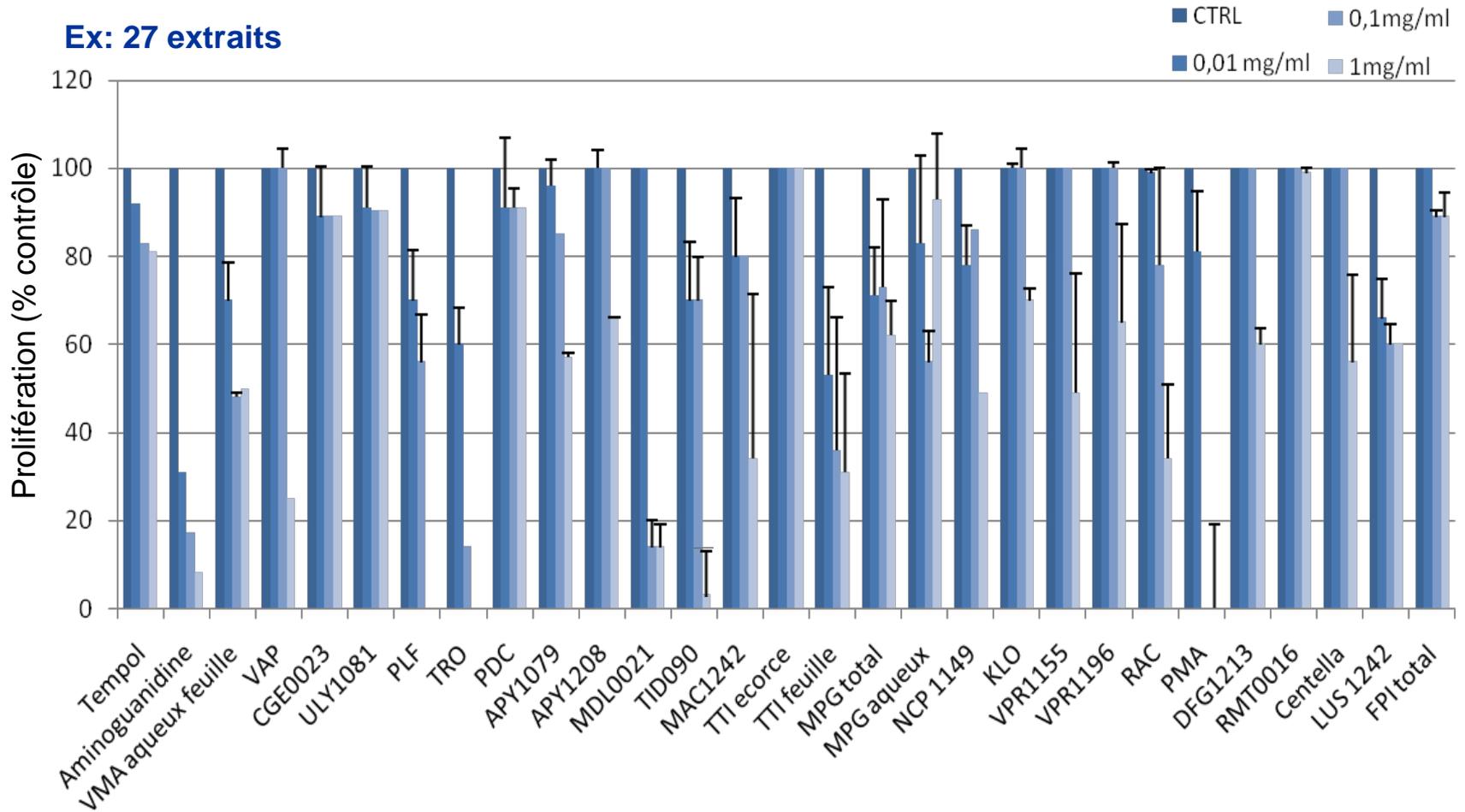
## 2- Comptage cellulaire

# Tests Ex-vivo : 5) Mesure chronique de la pression artérielle



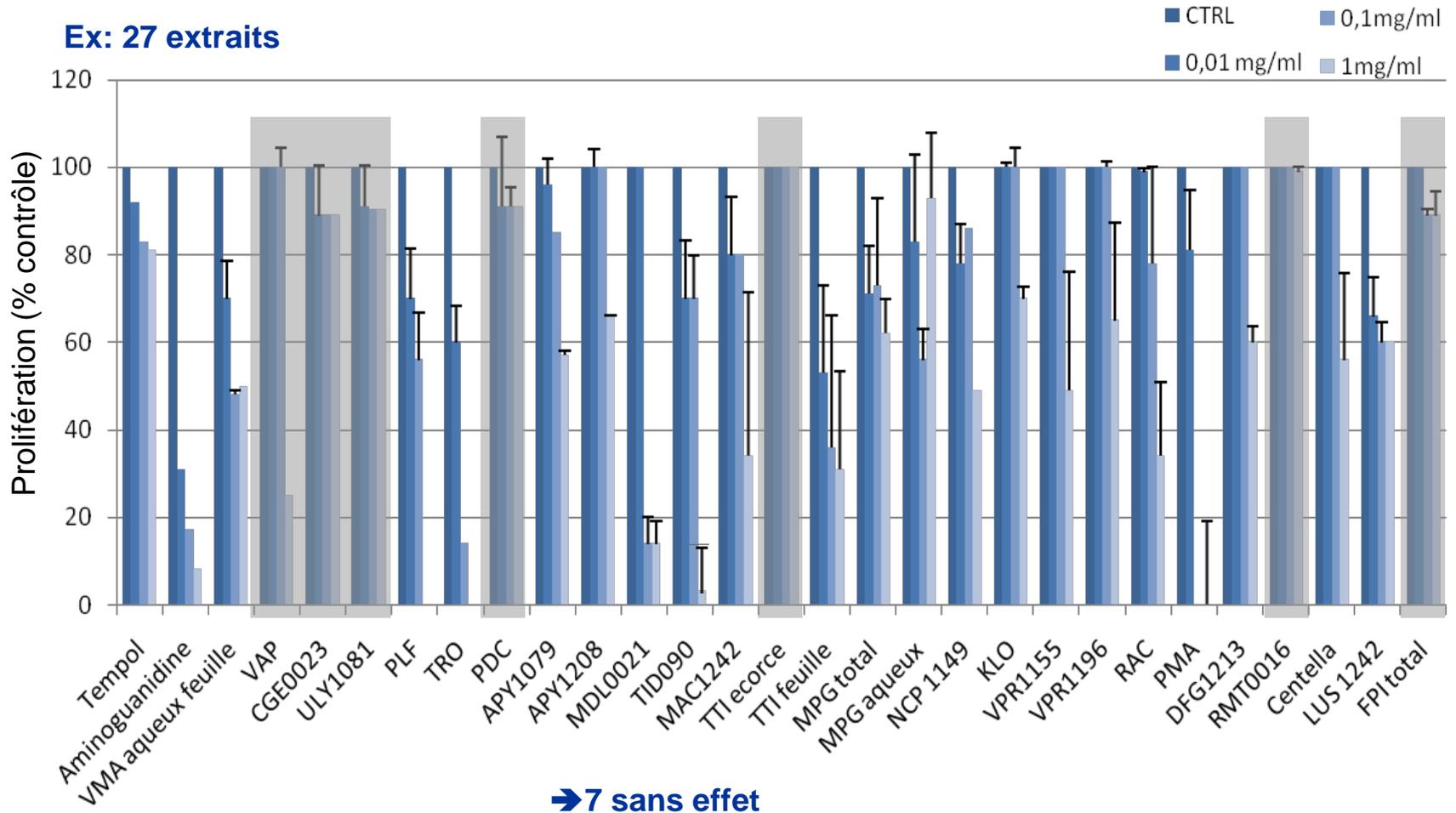
# Effets d'extraits végétaux sur la prolifération des CML

Ex: 27 extraits



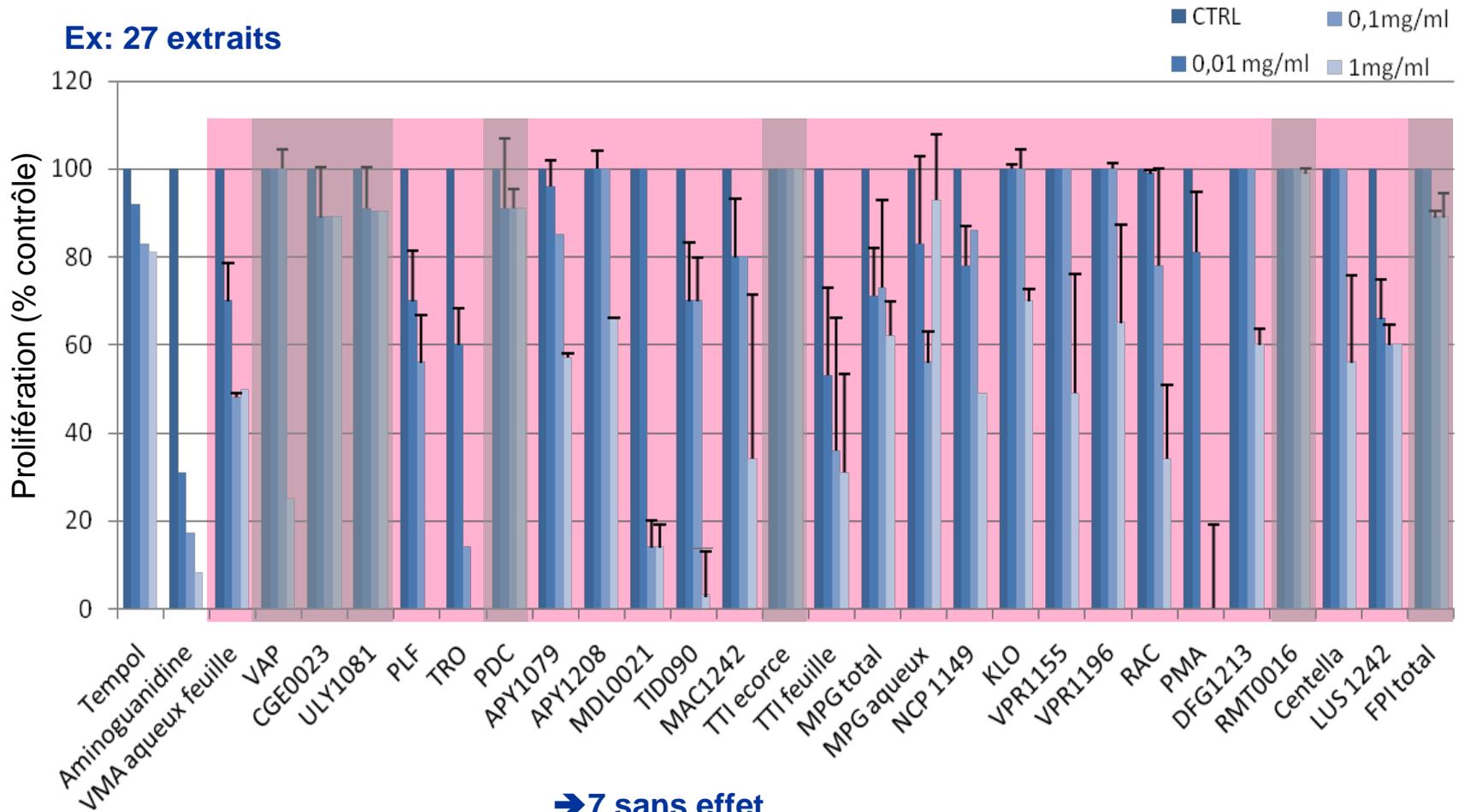
# Effets d'extraits végétaux sur la prolifération des CML

Ex: 27 extraits



# Effets d'extraits végétaux sur la prolifération des CML

Ex: 27 extraits

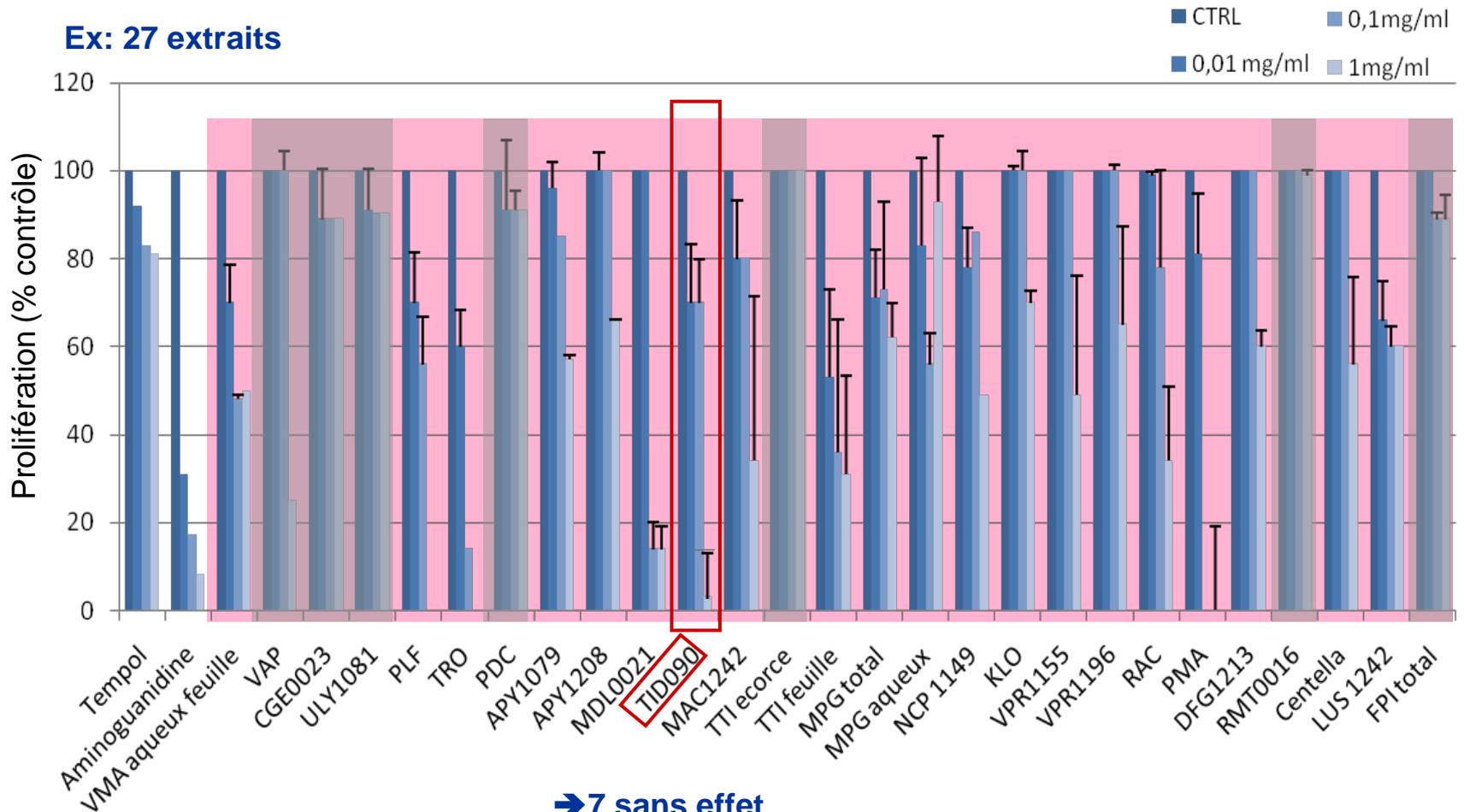


→ 7 sans effet

→ 20 inhibent la prolifération

# Effets d'extraits végétaux sur la prolifération des CML (1)

Ex: 27 extraits



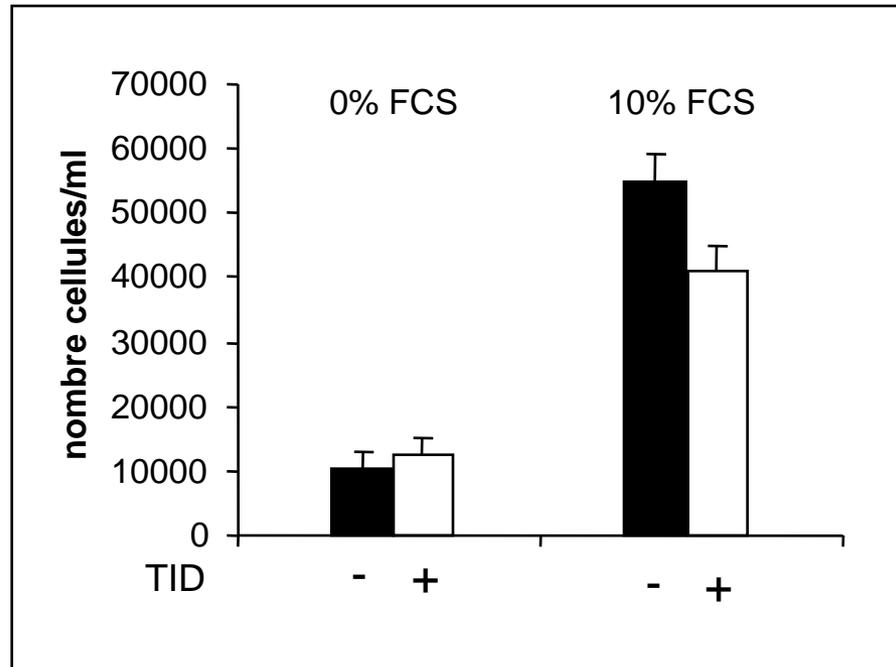
→ 7 sans effet

→ 20 inhibent la prolifération

Ex : TID

# Effets d'extraits végétaux sur la prolifération des CML (2)

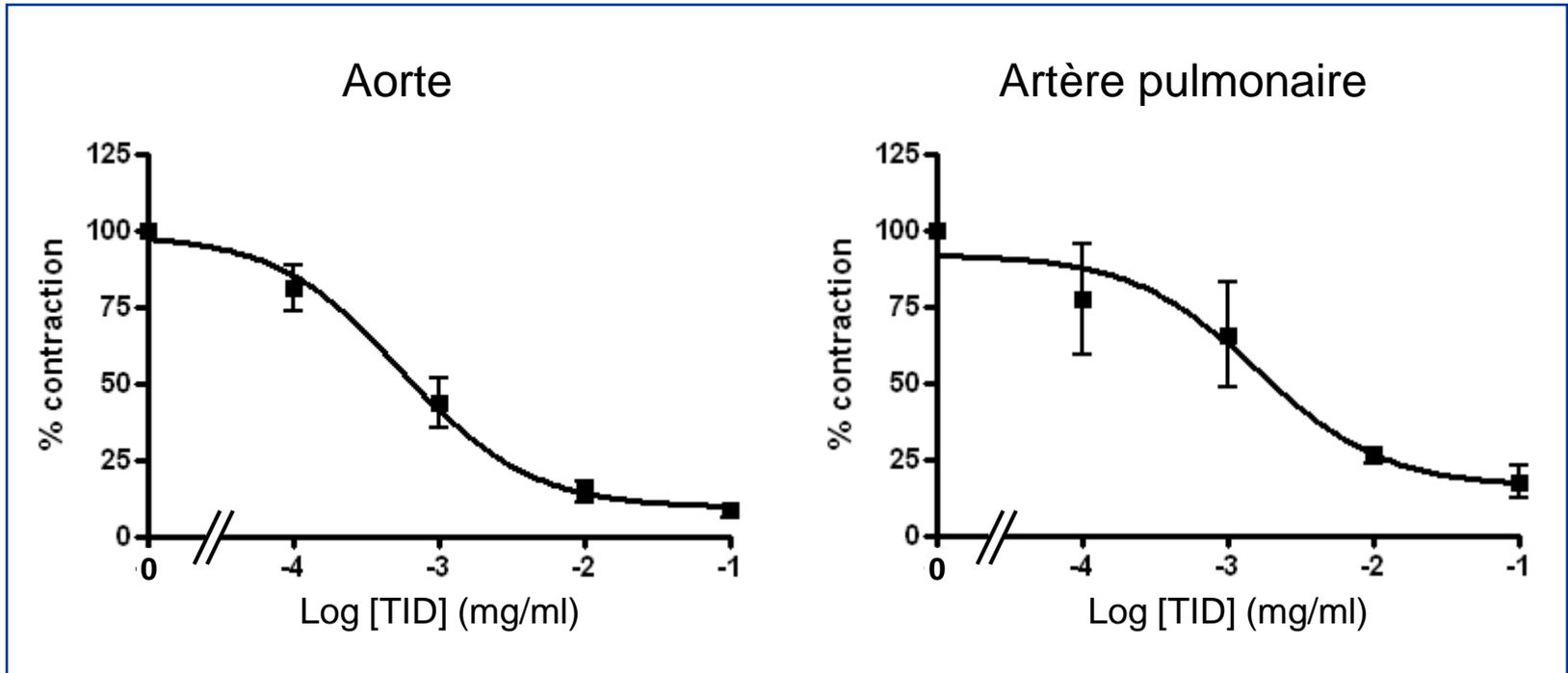
## Exemple de TID



- Pas d'effet toxique
- Effet inhibiteur d'~30%

# Effets sur les fonctions contractile et endothéliale (1)

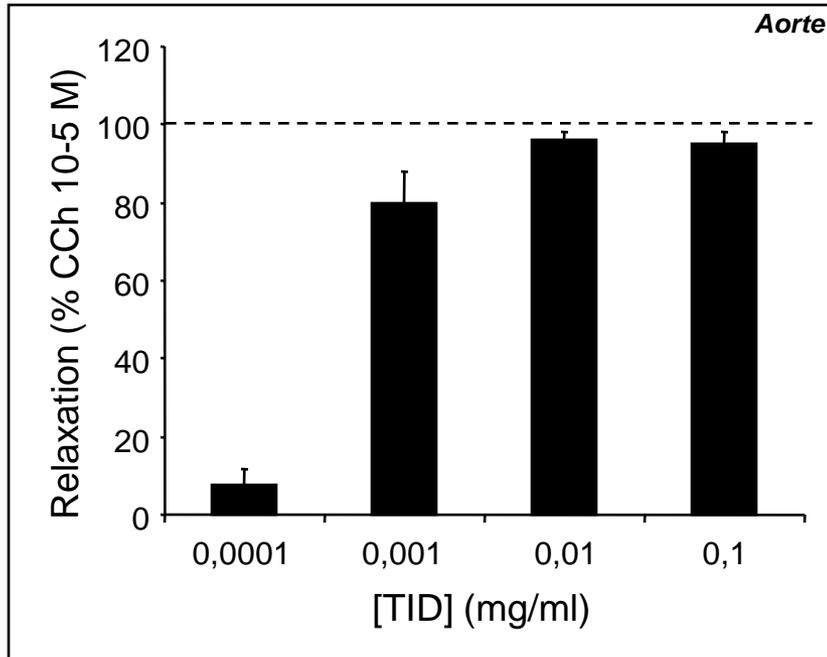
## Exemple de TID



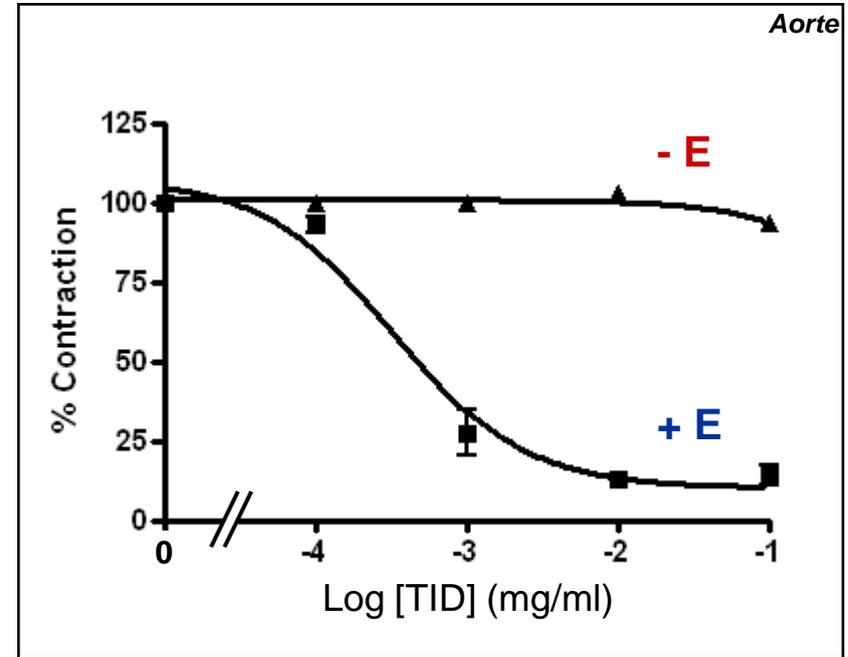
→ Effet relaxant concentration-dépendant

# Effets sur les fonctions contractile et endothéliale (2)

## Exemple de TID



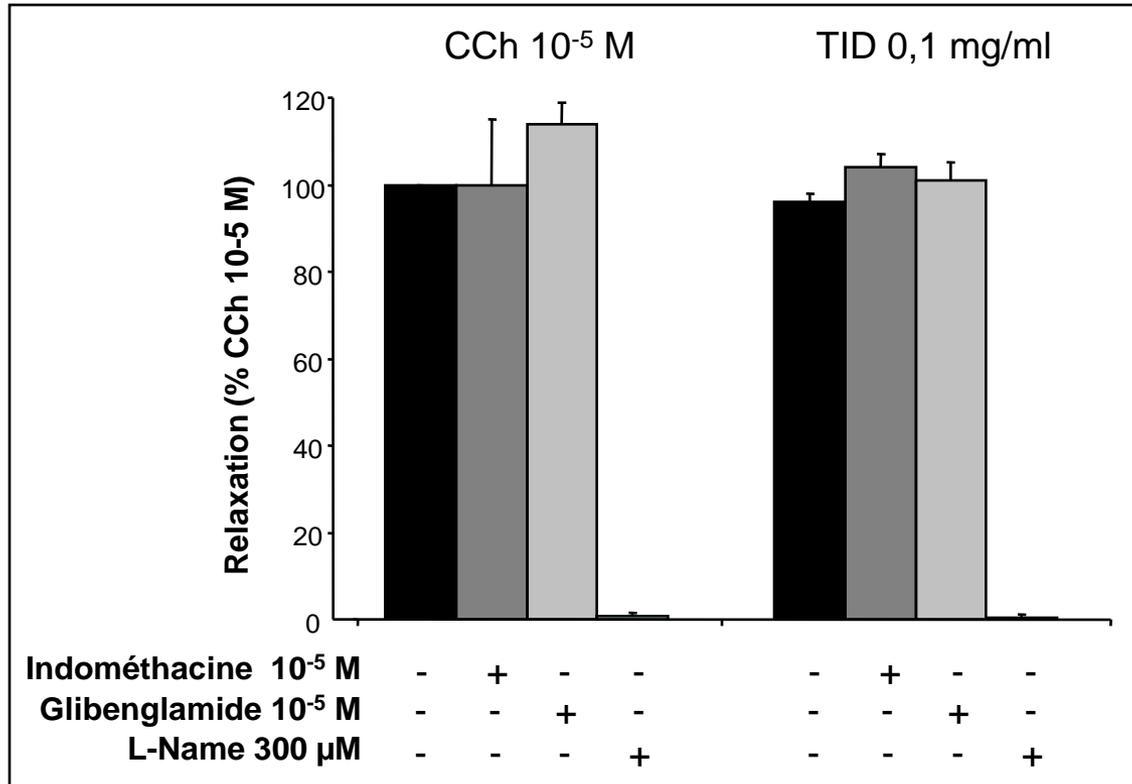
➔ Relaxation maximale équivalente à celle du CCh



➔ Effet relaxant dépendant de l'endothélium

# Effets sur les fonctions contractile et endothéliale (3)

## Exemple de TID

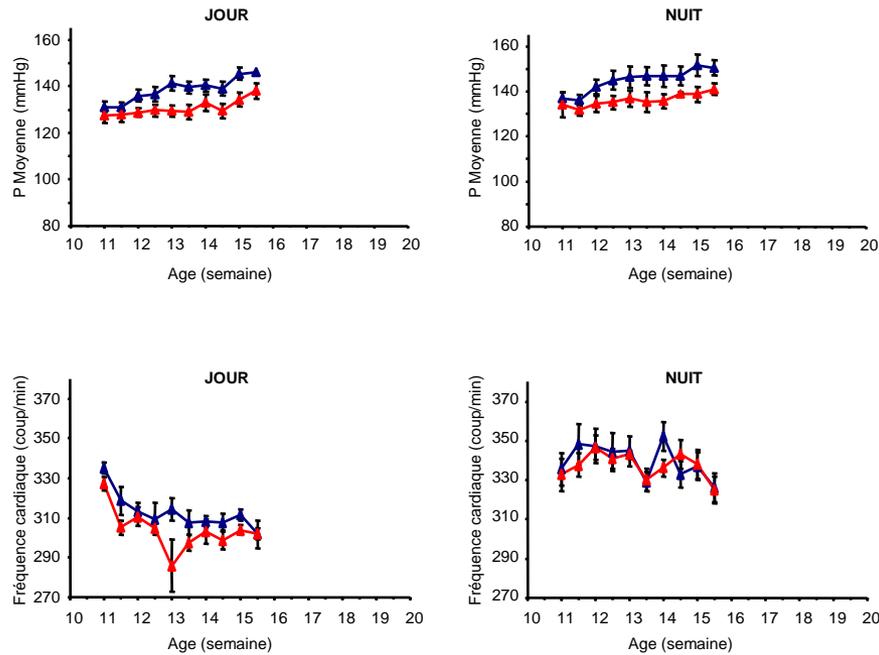


➔ effet relaxant NO-dépendant

# Effets sur la pression artérielle

## Exemple de TID

### TID



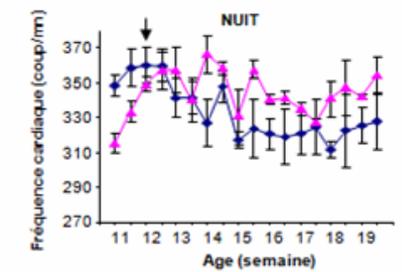
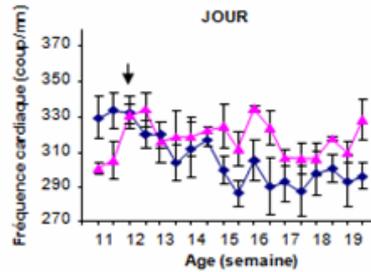
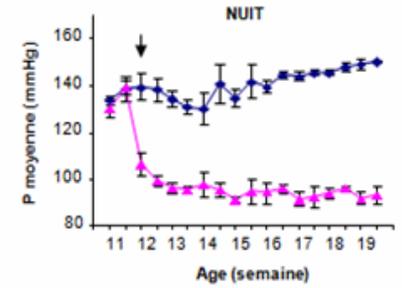
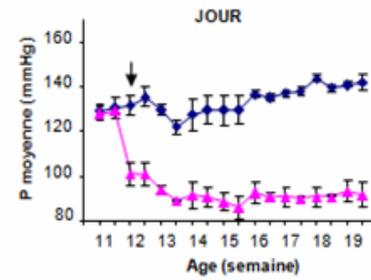
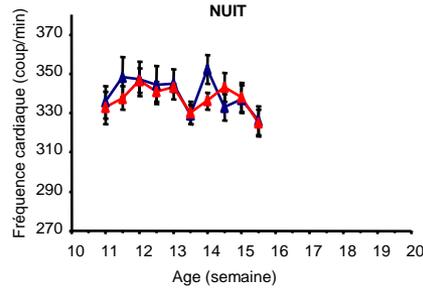
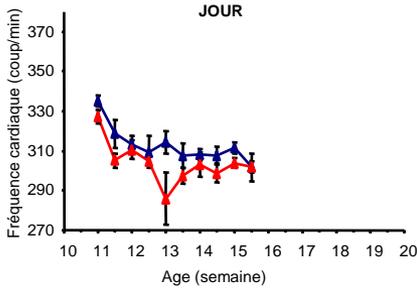
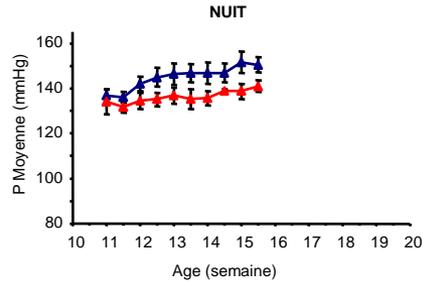
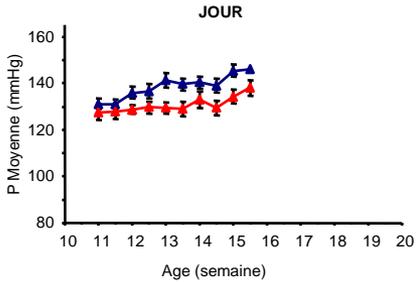
➔ Diminution d'~10% de la PA moyenne chez le rat SHR

# Effets sur la pression artérielle

## Exemple de TID

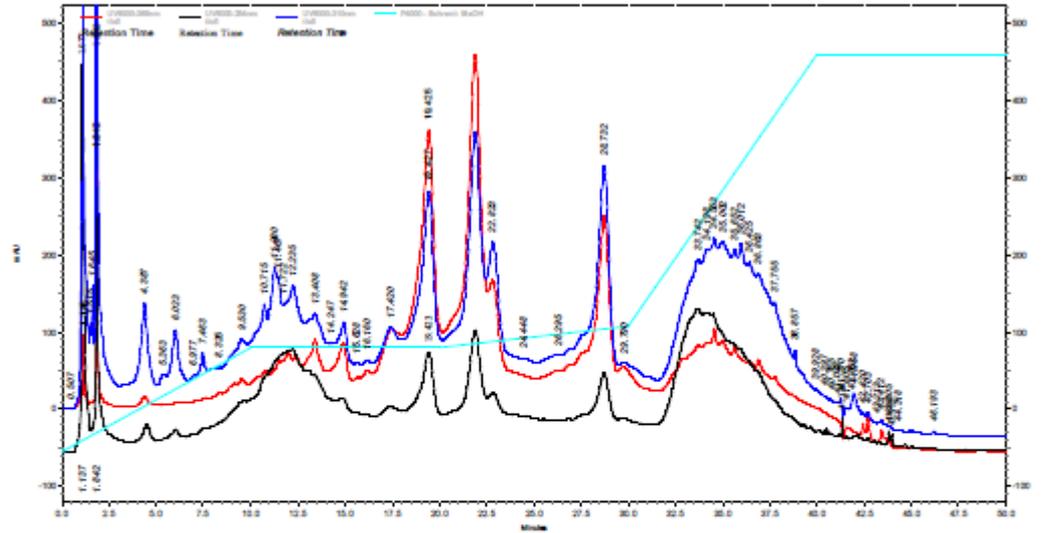
### TID

### Périndopril



➔ Diminution d'~10% de la PA moyenne chez le rat SHR

## Profil HPLC de l'extrait TID



*Tamarindus indica* (TID) 5,7 mg/500  $\mu$ L 20 $\mu$ L injecté  
 Colonne RP18 Merck, 125x4  
 Solvant : Methanol/Eau  
 Programme : 5% Methanol à 30% methanol en 10 min  
 30% à 30% en 10 min  
 30% à 35% en 10 min  
 35% à 100% en 10 min  
 100% à 100% en 10 min

- ➔ Richesse en composés phénoliques
- ➔ trois groupes de polarité
- ➔ 4 composés majoritaires Flavonoïdes en UV visibles :

## Structuration d'une cellule de recherche clinique au CHU de Mahajanga

Recherche Clinique

Source de nouveaux extraits  
Preuve de concept, cohortes

Dr C. Agard CHU de Nantes et Dr L. Nany CHU de Mahajanga

- Base de données patients HTA et suivi traitements
- Mise en place étude clinique sur plantes sélectionnées



